

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

Сердечно-сосудистые заболевания и коморбидная патология

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



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



3'2022
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, № 3, 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. 3, 2022

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От научного редактора выпуска	12	From the editor of the issue
Третий возраст. Разговор с отцом К 85-летию академика РАН Р.С. Карпова	13	The third age. A conversation with father. To the 85 th anniversary of Academician R.S. Karpov
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н., Чернов В.И. Обзор потенциальных предикторов антрациклин- индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания	19	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Kondratiev M.Y., Vitt K.N., Chernov V.I. Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis
Алябьева П.В., Частина О.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертония»: миф или реальность	29	Alyabyeva P.V., Chastina O.V., Shnayder N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Tension-type headache and hypertension phenotype: Myth or reality
Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики	41	Kharats V.E. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice
Пантелеев О.О., Рябов В.В. Делирий у больного инфарктом миокарда	49	Panteleev O.O., Ryabov V.V. Delirium in a patient with myocardial infarction
Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Понасенко А.В., Груздева О.В. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы)	56	Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Ponasenko A.V., Gruzdeva O.V. Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review)
Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Картофелева Е.О., Перевозникова Ю.Е., Павлюкова Е.Н. Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клиниче- ские и диагностические особенности (обзор литературы)	65	Plotnikova I.V., Svintsova L.I., Dzhaffarova O.Yu., Kartofeleva E.O., Perevoznikova Y.E., Pavlyukova E.N. Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review)
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике	75	Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice
Юбрина И.В., Божков И.А., Корнева Н.В. Междисциплинарный подход к выявлению кардиологической патологии у пациентов противотуберкулезного диспансера в период пандемии коронавирусной инфекции	83	Yubrina I.V., Bozhkov I.A., Korneva N.V. Interdisciplinary approach to revealing cardiac pathology in TB patients during the COVID-19 pandemic
Фокина Е.А., Шпаков А.О. Фундаментальные и клинические аспекты заболеваний щитовидной железы и новые подходы для их лечения (обзор литературы)	90	Fokina E.A., Shpakov A.O. Thyroid diseases and new approaches for their treatment

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф.,
Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А.,
Хунхинова С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А.
Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов
у больных резистентной артериальной гипертензией
в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Сондуев Э.Л.,
Сазонова С.И., Козлов Б.Н.
Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела
у мужчин и женщин

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осиков И.А.,
Кощавцева Ю.И., Тетенева А.В., Романов Д.С., Страшкова У.М.
Субпопуляционный состав и прооксидантная активность
клеток висцеральной жировой ткани пациенток
с метаболическим синдромом

Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Шишкова Д.К., Асанов М.А.,
Хуторная М.В., Понасенко А.В.
Уровень оксидативного стресса в эндотелиальных клетках,
культивируемых в присутствии митомицина С

Дымбрылова О.Н., Якимова Т.В., Венгеровский А.И.
Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность
при экспериментальном сахарном диабете

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Кулеш А.А.
Прагматический подход к выявлению фибрилляции
предсердий, определение программы вторичной профилактики
у пациентки с эмболическим криптогенным инсультом:
представление клинического случая с учетом современного
состояния проблемы

Шумская Ю.Ф., Нefeldова Т.С., Ахмедзянова Д.А.,
Бакирханов Д.С., Газизова Ю.А., Мнацаканян М.Г.
Лекарственное поражение печени после пульс-терапии
метилпреднизолоном: описание клинического случая

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Осмоловский И.С., Зарубина Т.В., Шостак Н.А., Клименко А.А.,
Кондрашов А.А., Осмоловская М.С.
Разработка структуры базы знаний в области диагностики
подагры

Милиневский Н.И., Артамонова Г.В., Данильченко Я.В.
Подходы к управлению медицинским оборудованием:
от теории к практике

98 Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V.,
Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Rebrova T.Yu.,
Muslimova E.F., Afanasiev S.A.
Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in
patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

108 Panfilov D.S., Saushkin V.V., Sonduev E.L.,
Sazonova S.I., Kozlov B.N.
Gender-specific differences in ascending aortic surgery

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

114 Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A.,
Koshchavtseva Y.I., Teteneva A.V., Romanov D.S., Strashkova U.M.
Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral
adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome

121 Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Shishkova D.K., Asanov M.A.,
Khutornaya M.V., Ponasenko A.V.
Oxidative stress in the endothelial cell culture exposed to
mitomycin C

128 Dymbrylova O.N., Yakimova T.V., Vengerovskii A.I.
Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental
diabetes mellitus

CLINICAL CASES

136 Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Kulesh A.A.
A pragmatic approach to detection of atrial fibrillation and choice
of a secondary prevention program in a patient with cryptogenic
embolic stroke: Presentation of a clinical case taking into account
the current state of the problem

144 Shumskaya Y.F., Nefedova T.S., Akhmedzyanova D.A.,
Bakirkhanov D.S., Gazizova Y.A., Mnatsakanyan M.G.
Drug-induced liver injury after high-dose methylprednisolone:
Clinical case

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

149 Osmolovsky I.S., Zarubina T.V., Shostak N.A., Klimenko A.A.,
Kondrashov A.A., Osmolovskaya M.S.
Development of knowledge base structure for gout diagnosis

159 Milinevsky N.I., Artamonova G.V., Danilchenko Y.V.
Approaches to medical device management: From theory to
practice

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-uchyoniy/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@southal.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>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_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
eliovtsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

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

д-р мед. наук, профессор
i.v.osipova@gmail.com

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

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

M.D., Professor
n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

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

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzыrev-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 фундаментальной 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. Чойнзон

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
choynzonov@tnmc.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. Шлякто

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	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева, Н.Д. Анфиногенова
Переводчик	Н.Д. Анфиногенова
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	29.09.2022

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.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

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

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

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

Nina D. Anfinogenova

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

Dr. Sci. (Med.)

cardio.intl@gmail.com

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

<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)

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

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

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

bosh@cardio-tomsk.ru

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

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

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

avr@cardio-tomsk.ru

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

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

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

aag@cardio-tomsk.ru

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

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

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

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

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

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

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

grinstein.yi@mail.ru

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

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

M.D., Ph.D., Professor

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

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

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

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

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

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

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

Ph.D.

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

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

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

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

ave@cardio-tomsk.ru

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

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

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

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

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

kalyuzhinvv@mail.ru

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

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

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

i.v.osipova@gmail.com

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

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

Natesa G. Pandian

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

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

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

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

Fausto J. Pinto

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

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

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

Valeriy P. Puzyrev

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

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

p.valery@medgenetics.ru

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

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

Alexey N. Repin

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

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

ran@cardio-tomsk.ru

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

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

Vyacheslav V. Ryabov

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

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

rvvt@cardio-tomsk.ru

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

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

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/>

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. Choyznov

<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:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva, N.D. Anfinogenova
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	September 29, 2022

От редактора выпуска

Глубокоуважаемые коллеги!

Рад снова видеть вас на страницах «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины». Данный выпуск посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям и коморбидной патологии. Нам всем известно, что сочетанная патология вызывает большие трудности своевременной диагностики и терапии в кардиологии и клинике внутренних болезней в целом, открывая порой отдельные специализированные разделы кардиологии (кардиоонкология, кардиоревматология). В нашем выпуске мы постарались отразить многие важные клинические аспекты коморбидности.

Открывает номер обзор предикторов кардиотоксичности противоопухолевой терапии, приводящей к частым тяжелым осложнениям, предоставленный нашими коллегами. В обзоре приведен подробный анализ развития антрациклиновой кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. Подобные осложнения способны привести к отмене крайне необходимого лечения, наши возможности диагностики и коррекции этих состояний требуют дальнейшего изучения.

Значительное место в номере занимают публикации, посвященные артериальной гипертензии. Открываются они обзором красноярских коллег, посвященным частоте встречаемости головной боли напряжения при гипертонической болезни. История изучения проблемы возвращается к нейрогенной теории Г.Ф. Ланга, но уже с позиции современных представлений. Анализ исследований позволяет предположить высокую частоту клинического фенотипа головной боли и артериальной гипертензии, однако реальные показатели частоты его встречаемости нуждаются в уточнении. Далее томскими учеными рассматривается влияние хронического низкоинтенсивного воспаления на развитие артериальной гипертензии. Особое внимание уделено влиянию современных методов эндovasкулярного лечения на изменение степени выраженности иммуновоспалительных процессов у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии. Вопросам патогенеза этой формы в сочетании с сахарным диабетом второго типа посвящено исследование бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

В данном номере акцент делается также на статьях, посвященных особенностям патогенеза и диагностики инфаркта миокарда. Томскими коллегами представлен интересный обзор психотических осложнений (делирий) при остром инфаркте миокарда, возможностей его выявления и ургентной терапии. Не менее значимую проблему – выявление инфаркта миокарда второго типа в реальной клинической практике – исследуют кемеровские кардиологи.

Обзор литературы посвящен молекулярно-генетическим исследованиям: подробно проанализирована роль генов фиброгенеза в развитии фиброза миокарда и сердечной недостаточности. Весьма важными следует признать публикации, посвященные фибрилляции предсердий, выявлению аритмии у пациентов с обструктивным апноэ сна, нарушениями мозгового кровообращения. Другие статьи посвящены работе наших кардиохирургов – современным высокотехнологичным вмешательствам при аневризмах аорты в сочетании с пороком аортального клапана.

Экспериментальные работы представлены исследованиями уровня оксидативного стресса в культурах эндотелиальных клеток человека на фоне митомицина С, прооксидантной активности висцеральной жировой ткани, влиянию экстрактов растений на инсулинорезистентность при сахарном диабете.

Не обойдены вниманием вопросы организации здравоохранения: коллеги изучили вопросы разработки системы поддержки принятия врачебных решений по диагностике подагры. Не менее важным представляется обзор подходов к управлению медицинским оборудованием, учитывая недостаточную информированность о проблеме руководителей медицинских учреждений.

Таким образом, номер получился очень насыщенным и интересным по содержанию, включающим разнообразные подходы к ведению сердечно-сосудистой патологии при коморбидности с различными заболеваниями.

В заключение я хочу поблагодарить всех авторов представленных публикаций, пожелать всем творческих успехов в продолжении важных исследований и дальнейшего сотрудничества с нашим журналом.



Искренне Ваш, редактор выпуска,
заведующий отделением общеклинической
кардиологии и эпидемиологии
сердечно-сосудистых заболеваний
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук, профессор
Алексей Николаевич Репин

Третий возраст. Разговор с отцом

К 85-летию академика РАН Р.С. Карпова



8 сентября 2022 г. исполнилось 85 лет нашему отцу – Ростиславу Сергеевичу Карпову. 85 лет – это расцвет «Третьего возраста» человека – возраста наивысшей мудрости, здравого смысла, сложившейся жизненной философии, накопленного огромного опыта, успехов и потерь. Человек в этом возрасте – созерцатель, наблюдатель, советчик, консультант, духовный наставник. С ним можно спокойно, без оглядки, рассуждать на разные сложные темы, хочется задавать ему множество вопросов общечеловеческих, профессиональных, личных... особенно, если это – отец!

Что для тебя смысл человеческой жизни?

Никогда над этим не задумывался, сложно ответить однозначно. Возможно, смысл жизни в том, чтобы всегда стараться предупреждать и противостоять злу, стремление к совершенствованию и развитию на всех уровнях – семья, работа, общество и, конечно, стремление быть в гармонии с совестью.

Цели в жизни можно ставить разные, и они, несомненно, меняются в течение жизни, а смысл жизни – понятие философское, его понимание приходит с возрастом. Можно сказать, что это категория генетическая, но, вместе с тем, человек в процессе развития и самосовершенствования под влиянием окружения, учителей, друзей, разнообразной информации (прежде всего литературы и искусства) может изменить свое представление о смысле своей жизни.

Какие человеческие добродетели ты бы выделил особо?

Доброту, порядочность, честность, совестливость. Таковыми были мой отец Сергей Петрович Карпов и учитель – Великий русский доктор Дмитрий Дмитриевич Яблоков. Это мои кумиры, и я всегда хотел быть похожим на них и в быту, и в своей профессии врача, педагога, ученого.

Большое сердце можно лечить только добрым сердцем.
Д.Д. Яблоков

Какой человеческий порок является главным, на твой взгляд?

Абсолютно не приемлю жестокость, наглость, эгоизм. Для профессии врача и ученого очень важно отсутствие таких пороков, как зависть и тщеславие.

Какие три книги ты бы посоветовал прочитать каждому человеку?

Прежде всего, это роман-эпопея Л.Н. Толстого «Война и мир». Книгу эту следует перечитывать в разные годы жизни, и каждый раз возьмешь из нее что-то новое, ранее не замеченное. Она актуальна во все времена, а особенно в критические периоды жизни страны. В ней мы видим историческую судьбу русского народа, его патриотизм, мужество, выносливость, все то, что приводило нашу страну к победе в самые сложные годы войны, революций и других испытаний.

Трудны для восприятия, но интересны философские взгляды Льва Николаевича Толстого, описание психологии толпы и т. д. Некоторые его размышления врезались в память, например: нет величия там, где нет красоты, добра и правды; для счастья важно делать добро людям; народ – главная действующая сила истории.

Для врача очень интересно описание истории болезни Наташи Ростовской и ее исцеления. В своих замечательных клинических лекциях Дмитрий Дмитриевич Яблоков неоднократно обращался к роману «Война и мир», подчеркивая важность подробных рассказов пациента, анализа всех факторов, предшествовавших болезни, нравственных и психологических составляющих. Вспоминается, как на одной из лекций он обратил внимание аудитории, что иностранные врачи, говорившие с Наташей на немецком и французском языках, не вникали в ее душевное состояние, поэтому не распознали болезнь, назначали совершенно не нужные лекарства, которые, скорее всего, вредили больной. И только один врач распознал психологический характер заболевания, Дмитрий Дмитриевич предположил, что это был М.Я. Мудров – основоположник российской терапевтической школы. «Доктора ездили каждый день, изучали пульс, смотрели язык и не обращали внимания на ее убитое лицо, шутили с ней».

Вторая, вечно актуальная книга – роман И.С. Тургенева «Отцы и дети». Проблема смены поколений, возникающий конфликт молодых и пожилых особо обостряются при смене социального устройства общества. Так было и в период революции 1917 г., пожалуй, не менее значимо и в 90-е годы прошлого века. Поколение 90-х гг. растет и развивается в условиях колоссальных темпов научно-технического прогресса, цифровых технологий, робототехники, искусственного интеллекта, что коренным образом меняет все содержание образа жизни, а порой и человеческих отношений современного общества. Это, несомненно, обостряет взаимоотношения поколений. Мне представляется, что роман «Отцы и дети» сегодня не менее актуален, чем в XIX или XX веке!

Третьей книгой решился бы назвать роман Джонатана Литтелля «Благоволительницы». Думаю, что не каждый осмелится ее прочитать сразу полностью. Я не смог, очень тяжелая книга, трудно поверить, что герои книги называли себя людьми.

Приобрести книгу порекомендовал мне Вячеслав Викторович Новицкий. У нас с ним была общая традиция: визит в Москву, по возможности, начинать с посещения знаменитого магазина «Дом книги» на Тверской, там мы нередко встречались. Меня всегда увлекали исторические романы, и я как раз просматривал стенд Алексея Иванова, когда ко мне подошел Вячеслав Викторович и посоветовал приобрести книгу, которую, по его словам, должен прочитать каждый человек нашей планеты – роман Джонатана Литтелля «Благоволительницы».

Книга жестко, но доказательно представляет истинное лицо фашизма. Европейской критикой роман признан одним из лучших произведений о Второй мировой войне. Сейчас он как никогда актуален...

Какие исторические личности наиболее интересны тебе и почему?

Император Петр I – основоположник государства Российского, много сделавший для развития армии, флота, промышленности, технологий и, конечно же науки. 8 февраля 1724 г. Петр I учредил Российскую академию наук, в настоящее время мы отмечаем этот день как День российской науки. В 2024 г. мы будем праздновать 300-летие Российской академии наук. Томский национальный исследовательский медицинский центр в настоящее время является одним из ведущих медицинских исследовательских центров Российской академии наук. Мне выпала честь стоять у истоков его создания, и я горжусь этим.

Величайший русский полководец Александр Васильевич Суворов, не проигравший ни одного сражения. Ему принадлежат слова: «Природа произвела Россию только одну, она соперниц не имеет». Есть мнение, что талант полководца – это способность принимать решение в условиях острого дефицита времени и достоверной информации. В какой-то мере это определяет и талант врача.

Основоположник российской терапевтической школы профессор Сергей Петрович Боткин. С.П. Боткин был выдающимся врачом, основателем физиологического направления в клинической медицине, общественным деятелем. Боткин считал, что нужно воспринимать человеческий организм как единое целое, но в неразрывном единстве и связи с окружающей его средой. Ему принадлежит большое число выдающихся открытий в области медицины. Например, он первым высказал мысль о специфичности строения белка в различных органах; первым указал, что катаральная желтуха относится к инфекционным заболеваниям (долгое время болезнь называлась «болезнью Боткина», сейчас мы называем ее гепатитом А).

Томская (сибирская) терапевтическая школа ведет истоки от школы С.П. Боткина, ибо ее основателем заслуженно считается яркий представитель школы Боткина выдающийся клиницист, педагог и ученый профессор М.Г. Курлов – заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета Томского Императорского университета. Не могу не гордиться тем, что в 2017 г. был первым удостоен диплома и Золотой медали имени С.П. Боткина за серию работ под общим названием «Фундаментальная, клиническая и популяционная кардиология». В моей библиотеке среди монографий и лекций выдающихся ученых достойное место занимают клини-

ческие труды С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, М.Г. Курлова. Люблю перелистать их перед очередной лекцией.

Если бы ты мог встретиться с любым из когда-либо живших людей, с кем бы ты хотел поговорить и что у него спросить?

Мне бы очень интересно было бы пообщаться с Михаилом Георгиевичем Курловым. Известно, что Михаил Георгиевич был одним из основоположников разработки и внедрения методов непосредственного физического исследования больного – пальпации, перкуссии, аускультации. Вместе с тем он активно внедрял и лабораторно-инструментальные методы. В частности, рентген по его инициативе в Томске стали изучать уже через год после открытия X-лучей Рентгена в 1895 г. Я бы мог рассказать ему о дальнейшем прогрессе технологий визуализации в современной медицине, прогрессе цифровых технологий и спросил бы у него о пределах прогресса, особенно о внедрении искусственного интеллекта в медицину.

Совсем недавно я с большим интересом прочитал книгу Льва Данилкина «Ленин. Пантократор солнечных пылинок», пожалуй, самая полная и интересная для современного читателя биография В.И. Ленина. Очень любопытно было бы спросить Владимира Ильича, если бы он знал последующую историю СССР и его распад в 1991 г., повторил бы он полностью свою жизнь?

Проработав столько лет в медицине, как ты считаешь, есть ли жизнь после смерти?

Есть, только после клинической смерти, в случае успешной реанимации – сейчас это повседневная практика. Сам пережил успешную реанимацию и очень благодарен врачам, которые обеспечили мне, опираясь на самые современные технологии, полноценную жизнь. Считаю, что биологическая смерть – это конец жизни, противоположное мнение не имеет никакой доказательной базы.

Вместе с тем очень хотелось бы поверить в возможность существования каких-то вариантов сохранения энергии умершего человека, объяснение которых современной науке пока не доступно! При этом человеку свойственно переживать в жизни моменты, когда кажется, что мы все-таки общаемся с давно ушедшими близкими людьми, пытаться советоваться с ними... Правда чаще это случается во сне, а так хочется, чтобы это было наяву! И у меня порой возникают мысли, что не может быть, что с потерей материальной составляющей исчезает вся энергия внутреннего, богатейшего, ценнейшего мира человека, может быть, мы просто не научились пока улавливать эти нематериальные волны, флюиды.

Приходилось ли тебе переступить в жизни (профессии) через свои принципы? В связи с этим что ты считаешь своими принципами?

Очень трудный вопрос... Прежде всего, у меня нет абсолютного понятия самого слова «принцип». Принцип – это не закон и не правило. В медицине со времен Гипократа основной принцип: «не навреди». Старался всегда свято его соблюдать. Но в практике врача бывают ситуации, которые академик И.А. Кассирский называл «драматическая медицина». Например, лечение больных с системными васкулитами, системными заболеваниями соединительной ткани. Врач буквально «идет по канату над пропастью» – может спасти, а может вызвать тяжелое осложнение и сократить жизнь пациенту, следовательно, навредить.

Вспоминается тяжелейшая пациентка К. со смешанной патологией – системной красной волчанкой с поражением почек, некрозами пальцев рук и ног, ушей как

проявление васкулита. Назначили большие дозы глюкокортикостероидов и цитостатиков, выписали в удовлетворительном состоянии, но через шесть месяцев пациентка погибла от обострения туберкулеза легких... А вот другая пациентка с тяжелой стадией болезни Бехчета, некрозами слизистой полости рта, гениталий, ануса, фактически сепсисом была спасена назначением больших доз глюкокортикостероидных гормонов в сочетании с современной антибактериальной терапией.

С такой ситуацией сталкивается врач практически любой профессии, особенно хирург, реаниматолог, с ней связано много юридических проблем. В частности, обсуждается вопрос: имеет ли врач право на ошибку?! С юридической точки зрения – нет, с врачебной – да, но при этом врач всегда обязан обосновать свои действия. К сожалению, современная судебная практика приводит к негативным последствиям – врачи в ряде случаев просто избегают принимать рискованные, но достаточно обоснованные решения у постели тяжелых пациентов. Хотя общеизвестно, что в большинстве развитых стран оценка действий врача находится в компетенции профессиональных обществ, а не судебных инстанций.

Другой принцип советского времени: бесплатная медицинская помощь. В своей жизни в профессии никогда не отказал в бесплатной консультации, и крайне неловко чувствовал, когда пациенты приходили с благодарностью. Но деньги мне не предлагали – знали, что для меня это абсолютно неприемлемо!

Очень важным считаю не идти против своей совести, соблюдать принцип человеколюбия, доброго отношения к людям. В этом смысле мне близки слова Л.Н. Толстого: «Добро есть вечная, высшая цель нашей жизни. Как бы мы ни понимали добро, жизнь наша есть не что иное, как стремление к добру». С самого раннего детства мне прививали любовь к труду, трудолюбие тоже отнес бы к своим жизненным принципам. Убежден, что необходимо увидеть в людях положительные качества, развивать и совершенствовать прежде всего их. Простота и доступность была свойственна моему Учителю, и я стараюсь следовать этому принципу в жизни.

Хотел бы ты заниматься чем-то еще кроме медицины?

Решение стать врачом было принято совершенно сознательно, никогда об этом не жалел, и не возникало влечения к другой профессии. Правда, в 8–9 классах обсуждал возможность поступления на химико-технологический факультет Томского политехнического института. Связано это было прежде всего с очень увлекательными рассказами моего дяди, известного химика Леонида Петровича Кулева.

С другой стороны, у нас были замечательные учителя в 8-й мужской средней школе: по литературе Вера Михайловна Яценко, физик – уникальный педагог и человек Александр Александрович Сироткин, математик Ия Сергеевна Томилова и замечательный преподаватель химии Александра Сергеевна Дмитриевская, их увлекательные уроки также оказали определенное влияние. Но это были кратковременные колебания, и уже к 10-му классу твердое решение было принято. А последующая жизнь доказала абсолютную правильность моего выбора профессии врача-клинициста, и это подтверждено 62-летней увлеченностью работой в этой уникальной замечательной профессии!

Думаю, что профессия гармонично вписалась в мой характер, мой внутренний мир, в те жизненные принципы, которые сформировались на основе воспитания в семье и благодаря исключительно благоприятному кафедральному и академическому окружению.

Были ли у тебя такие задачи, решения которых ты найти не смог?

За 62 года работы в медицине, 38 лет заведования исторической кафедрой факультетской терапии и 35 лет руководства академическим институтом?! КОНЕЧНО ЖЕ – ДА!

В 2004 г. мы планировали внедрить в Томске операцию трансплантации сердца. Было подготовлено практически все: бригада кардиохирургов прошла специализацию в НИИ трансплантологии в Москве и зарубежной клинике, подготовлены терапевты, иммунологи, приобретено необходимое оборудование, мы получили финансовую поддержку областной администрации. Думали посвятить это 400-летию Томска. К сожалению, в стране тогда возникли большие юридические проблемы с получением донорского сердца, и областное управление здравоохранения фактически отказало нам в активной поддержке. Хотелось бы выразить благодарность всем сотрудникам, которые потратили много творческого времени на подготовку внедрения этой важнейшей технологии (Ш.Д. Ахмедов, В.М. Шипулин, Т.Е. Сусллова и др.).

А первая за Уралом трансплантация сердца была выполнена в 2007 г. в Новосибирске бывшим старшим научным сотрудником Томского НИИ кардиологии учеником академика В.В. Пекарского профессором Александром Михайловичем Чернявским (в настоящее время член-корреспондент РАН, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина).

Какие личности оставили самые яркие впечатления, были наиболее значимы для тебя?

Прежде всего, мой Учитель Дмитрий Дмитриевич Яблоков – человек удивительной доброты и порядочности, врачебного таланта.

Конечно же, Егор Кузьмич Лигачев – выдающийся государственный деятель нашего времени, интеллектом, организаторским талантом и невероятной работоспособностью которого Томская область всего за 17 лет из отсталого региона страны превратилась в активно развивающуюся в научном, образовательном, технологическом и ресурсоосваивающем направлениях. Благодаря активной позиции Е.К. Лигачева в Томске были созданы крупные академические научные центры АН СССР, построен уникальный Академгородок и Томский научный центр АМН СССР в составе пяти НИИ по основным направлениям современной медицинской науки: онкологии, кардиологии, психическому здоровью, медицинской генетике и фармакологии. И мне выпала честь принять активное участие в его организации, в частности в создании НИИ кардиологии. Е.К. Лигачев поражал своей целеустремленностью, умением достижения поставленной цели, и мы старались активно воспринимать его организаторский талант и огромный опыт руководителя.

Евгений Иванович Чазов – самый яркий и высокосоциальный представитель медицинской элиты второй половины XX и начала XXI века. Один из «последних могиан» классической русской терапевтической школы, во многом последователь принципов Матвея Яковлевича Мудрова. При всем своем величии он всегда был абсолютно доступным человеком.

Валентина Александровна Насонова – академик РАМН, многолетний директор НИИ ревматологии РАМН, замечательный человек, врач, ученый. Мое знакомство с Валентиной Александровной началось после защиты докторской диссертации. Она была моим «черным оппонентом». Диссертация ей понравилась, и она выразила желание посетить Томск. Поездка состоялась в 1977 г. и оставила самое благоприятное впечатление об исследованиях томских ревматологов кафедры факультетской терапии. В результате она высказала мнение о создании филиала института ревматологии в Томске. Дважды Валентина Александровна была гостем нашей семьи – и произвела впечатление очень простого, доброжелательного, интересного в общении человека.

Академик Владимир Ильич Иоффе – известный российский микробиолог и иммунолог, был неформальным консультантом моей докторской диссертации. В течение месяца я работал в его отделе Института экспериментальной медицины, осваивал методы классической иммунологии, в том числе реакцию связывания комплемента на холоде, под его непосредственным руководством. Был приглашен на чашку вечернего чая в старинную квартиру питерского профессора на Петроградской стороне. Было тепло и очень скромно, но душевно, супруга угощала маленькими симпатичными пирожками...

А в целом мне посчастливилось общаться с огромным количеством замечательных личностей эпохи. Это не только представители медицины, науки, но и культуры, государственные деятели.

Запомнилась встреча с Николаем Константиновичем Байбаковым заместителем председателя Совета министров СССР, председателем Госплана СССР, которая состоялась глубоким вечером в 22-23 часа, так как регламент на предшествующих этапах срывался, но Николай Константинович, узнав, что руководство института ждет, встречу не отменил и даже не сократил, проявил неформальный интерес к институту. По итогам этой встречи были выделены средства, на которые приобрели первый в Томске компьютерный томограф, размещенный в НИИ онкологии. С Н.К. Байбаковым и Н.И. Рыжковым связано и выделение 33 млн рублей на проектирование и начало строительства комплекса зданий Томского научного центра АМН СССР, а фактически начало строительства будущего медицинского Академгородка с первым институтом кардиологии, но это осталось неосуществленной мечтой...

Ежегодные встречи на выездных ученых советах по кардиологии в разных городах и республиках СССР, бесценный обмен опытом с замечательной плеядой высокопрофессиональных и выдающихся кардиологов и терапевтов (В.А. Алмазов (Ленинград), Н.А. Андреев (Рига), М.М. Миррахимов (Бишкек), Э.Ш. Халфен (Саратов), Н.К. Фуркало (Киев), Р.А. Каценович (Ташкент), Г.И. Сидоренко (Минск), Й.Н. Блужас (Каунас), М.И. Попович (Кишинёв), Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси), Л.Т. Малая (Харьков), А.Ж. Рысмендиев (Алма-Ата), Г.Г. Арабидзе, И.К. Шхвацабая, М.Я. Руда, Н.М. Мухорлямов, В.С. Гасилин, А.С. Сметнев, Б.А. Сидоренко, В.М. Яковлев, Г.А. Гольдберг, Ф.Ф. Костюк, Ю.П. Никитин, В.А. Опалева-Стеганцева, А.М. Шургая, А.А. Дзизинский, К.Р. Седов, Р.Т. Либензон, Г.Г. Ефремушкн, Б.З. Сиротин и др.) оставили яркий след, со многими профессиональные отношения перерастали в дружеские.

Кого из своих любимых писателей и поэтов ты можешь назвать, какие любимые их произведения отметить?

Л.Н. Толстой «Война и мир», «Севастопольские рассказы»; И.С. Тургенев «Отцы и дети», «Записки охотника»; Н.С. Лесков «Очарованный странник», «Левша»; А.П. Чехов «Вишневый сад», рассказы; А.С. Пушкин «Капитанская дочка»; Дж. Голсуорси «Сага о Форсайтах»; В.Г. Ян «Чингиз-хан», «Батый»; Д. Рейфилд «Жизнь Чехова». Большая серия книг (всего 12 томов), посвященных 60-летию Победы: Василий Гроссман «Жизнь и судьба», Григорий Бакланов «Июнь 41», Елена Ржевская «Ближние подступы», Василий Рыбин «Непобежденные», Константин Воробьев «Убит под Москвой». Важно, чтобы эти книги читали и представители современного поколения. Они воспитывают патриотизм, любовь к Отечеству, мужество... Считаю, что обязательно нужно знать свою историю, историю Отечества, города, семьи.

Немного отвлекаясь, скажу, что в Томском бактериологическом институте, где работали мои родители, была прекрасная библиотека и уникальный библиотекарь Сабина Болеславовна Ярошевская (потом, к сожалению, запретили в институтских библиотеках иметь художественную литературу, а ценнейшую библиотеку передали в профком и фактически «разбазарили»). Сабина Болеславовна прививала нам вкус к художественной литературе, курировала и формировала библиотеку Сергея Петровича. Отцовская библиотека перешла к нам, поэтому и сейчас я имею возможность читать практически всю основную классику, «не выходя из дома». В этом году это Л.Н. Толстой, А.П. Чехов, Н.С. Лесков, П.И. Мельников-Печерский, Роже Мартен дю Гар, Луи Арагон (наверное, количество прочитанных книг связано и с ковидной изоляцией).

Этим летом наконец-то «добрался» до Владимира Галактионовича Короленко, достал из библиотеки отца том № 4 и «на одном вздохе» прочитал замечательные повести и рассказы. Мне представляется, что многие его произведения были бы очень полезны и интересны для психологов и психиатров, например, повесть «С двух сторон». Какой тонкий и глубокий анализ человеческих душ!

В отношении поэтов – люблю читать прозу, а поэзию слушать, например, в исполнении Вениамина Смехова и Аллы Демидовой. Это А.С. Пушкин, Иосиф Бродский, В. Маяковский, Б. Пастернак. Вениамин Смехов особенно проникновенно читает стихи Бориса Пастернака.

Во всем мне хочется дойти

До самой сути.

В работе, в поисках пути,

В сердечной смуте.

До сущности протекших дней,

До их причины,

До оснований, до корней,

До сердцевины.

Все время схватывая нить

Судеб, событий,

Жить, думать, чувствовать, любить,

Свершать открытья...

Кого из своих любимых художников и композиторов ты можешь назвать, их любимые произведения?

Мои любимые художники – импрессионисты. Пьер Огюст Ренуар «Танец в Бюжевале», замечательные женские портреты, в том числе вариант изображения актрисы Жанны Самари, натюрморты. И, конечно же, Клод Моне, его картины «Пруд с кувшинками», «Водяные лилии», «Японский мостик» в своих замечательных вариантах. Мне посчастливилось посетить музей-усадьбу Клода Моне в Живерни, восхищаться природой парка.

Иван Иванович Шишкин «Корабельная роща», «Рожь», «Солнечный день» и другие пейзажи, особенно сосновые леса, они гармонируют с окружающей меня природой Тимирязево. Летом люблю работать в своем кабинете и любоваться стройными соснами-красавицами, смотрю, как они мирно качаются, как бы настраиваясь на течение моих мыслей...

Композиторы. Люблю слушать фортепьянный ноктюрн Шопена – когда в доме бывало шумновато – я часто занимался под эту музыку. Венгерская рапсодия Листа, особенно № 2 и 6. П.И. Чайковский «Лебединое озеро». Л. Ван Бетховен «Патетическая соната № 8», «Лунная соната» – любимые произведения Д.Д. Яблокова.

А.Н. Скрябин «Поэма экстаза» – прослушал недавно, понравилось. Вспомнилось, что когда был в командировке в США по Российско-Американской программе лечения хронической ишемической болезни сердца вместе с профессором Алексеем Павловичем Юрневым, нас принимала элита кардиологов Лос-Анжелеса, на встрече был известный профессор-кардиолог-физиолог, который пришел со скрипкой и исполнил как раз Скрябина – сказал, что это его самый любимый композитор!

Если бы ты имел возможность встретиться со своими ушедшими учителями (родителями, друзьями), чем бы ты поделился с ними, о чем бы спросил?

Я нередко виртуально, мысленно встречаюсь со своим Учителем Д.Д. Яблоковым и отцом С.П. Карповым. Зная их мировоззрение, отношение к жизни, к профессии, понимая в целом, как бы они скорее поступили, задаю мысленно, а иногда и вслух, вопрос, смотрю на их портреты... и мне кажется, что получаю ответы. Во всяком случае, это помогает принять решение.

Отец умер в августе 1976 г., не успев узнать об утверждении моей докторской диссертации, очень волновался за меня. Конечно, было бы важно рассказать о моих достижениях в жизни и профессии, о том, что его любимая кафедра в надежных руках его любимой внучки, а Тамара – грамотный специалист ультразвуковой диагностики, она подарила нам замечательных внуков – его правнуков, которых мы все очень любим.

В школе я учился средне, и мне было бы интересно узнать у своих замечательных школьных учителей, что они тогда обо мне думали, о моих способностях, успехах в будущем. Может быть, эти вопросы интересно было бы задать и ряду школьных друзей, многих из которых уже нет с нами...

Если бы ты имел возможность встретиться с собой маленьким, что бы посоветовал, чем бы поделился?

В раннем детстве я, к сожалению, мало читал. Помню за все летние каникулы не смог осилить книгу «Марка страны Гонделупы». Хотя, казалось бы, это была интересная для мальчиков того времени книга о дружбе мальчишек. Вот я бы пожурил себя маленького за то, что был тогда настоящим «уличным мальчишкой»: лыжи, коньки, «сыщики-разбойники», сражения на шпагах – игра в «мушкетеров», ловля птиц, бесконечные клетки для этого – двух- и даже «трех-хлопки»... А в результате, тройки в школе. Потом надо было наверстывать упущенное. А может быть, это и хорошо – было настоящее уличное детство – фантазии, игры, даже потасовки!

Что мешает тебе жить, и что помогает? Раньше, сейчас...

Помогает взаимопонимание с окружением (в семье, на работе), доброта, искренность; успехи на работе и в

жизни в целом. Мы любим свою семью, работу, друзей и являемся горячими патриотами своей уникальной страны – России. Поэтому позитивы на всех этих уровнях очень помогают.

Мешает жить – несправедливость, часто наличие труднообъяснимых поступков и решений на разных уровнях, особенно на уровне власти (целый ряд реформ в науке, образовании, здравоохранении, нередко на грани здравого смысла), бюрократия, превысившая все пределы человеческого разума. Мешают болезни, а вот здоровье и его составляющие – здоровый образ жизни, особенно физические нагрузки – помогают. Меня крайне раздражает необязательность!

Если бы ты мог выбирать эпоху, в которой жить, какая подошла бы тебе больше?

Я отношусь к поколению «шестидесятников». Как личность я сформировался в эпоху СССР (образование, профессиональный рост, создание семьи и т.д.). Думаю, что, если убрать тяжелые события репрессий, которые меня напрямую не коснулись, выбрал бы советскую эпоху – принципы социальной справедливости, образования, науки, здравоохранения. Здесь могу перечислять очень много преимуществ того времени. Жаль, что так бездарно развалили Великую державу и потеряли столь много того, чего нет сегодня даже в самых развитых странах! Хотя, справедливости ради, – многое и приобрели в период реформ.

Твои друзья, которых мы знаем, рядом с самого детства или юности. Как ты думаешь, почему самая крепкая дружба возникает в детстве, а потом все реже встречаешь новых друзей?

Так получилось, что все мои друзья из молодости – высокопорядочные, совестливые, успешные в своей профессии люди. Думаю, что человека формирует, наряду с семьей, родственниками, близкими, – время, эпоха. Нас воспитывала советская эпоха, где была определенная, вообще-то замечательная идеология, которая воспитывала через пионерию, комсомол («прежде думай о Родине, а потом о себе»).

Детство проходило в суровые годы Великой Отечественной войны – отцы и деды воевали, а многие и потеряли их в те годы. Потом пришло другое послевоенное поколение, потом поколение 60-х, 70-х, 80-х, 90-х... Эти поколения совсем разные. Возможно, в связи с тем, что человек формируется все же во многом в определенном возрасте, ему ближе люди своего поколения.

В 2008 г. семья Карповых стала лауреатом Национальной премии «Семья России» в номинации «Династия». Это было большое событие для всех нас, но есть и другое мнение о профессиональных династиях... Тяжело было быть профессорским сыном?

Почему мы начинаем ставить под сомнение проверенные веками факты? Например, научные школы, профессиональные династии. Мне представляется, что это вечные ценности, если это не приобретает искаженные формы, например, если профессор «тащит за уши» своего недоросля, а оценки на экзаменах выпрашивает у своих коллег... Но это всегда исключение из правил, зачем же на этом основании делать обобщения?! Я, моя сестра, наши дети очень ответственно относились к учебе в институте, к профессии в целом и сформировались хорошими уважаемыми профессионалами. Может быть, мне когда-нибудь в институте и завышали оценки друзья моих родителей, не знаю, хорошей оценкой ты всегда доволен.

В одном случае явно занизили оценку недоброжелатели, но это жизнь! Педагоги тоже люди.

Сложность быть профессорским сыном заключается в том, что мне было стыдно подвести своих известных в институте родителей. А истоки этого – воспитание, отношение к этому вопросу и самих родителей.

Для нас с сестрой ты – человек труда. Сколько тебя помним – все время за работой: в институте, на кафедре, за письменным столом, дома, на даче... Восхищает твое серьезное отношение к любому труду и желание осваивать новые виды деятельности, новые инструменты... Вот недавно ты освоил шлифовальную машинку и с удовольствием работал целыми днями на даче – ремонтировал беседку, хотя вполне мог бы пригласить рабочих и оплатить их работу.

Человек труда. Да! Таким, кстати, был и Сергей Петрович Карпов. Он не гнушался никакой работы, помогал маме в уборке квартиры, сам ремонтировал утюги, электроплитки, водопроводные краны, любил помогать бабушке в саду, а когда его не стало, сам сохранял сад, умел привить яблони, обработать ягодные кусты... А я помогал ему при этом, поэтому привык к труду с детства. Были трудные военные времена, родители сами садили картофель и другие овощи, держали корову, кур, а мы с сестрой помогали родителям. Летние каникулы проводили в деревне Заварзино. Жили в крестьянской семье, видели все сложности крестьянской жизни, осваивали заготовку дров, сена (Сергей Петрович прекрасно косил литовкой и научил меня)...

Потом студенчество – запоминающийся месяц работы в колхозе – какие только навыки мы там ни получали!!! Но это способствовало общению с новыми друзьями, формировалась единая студенческая среда. Потом было уже руководство студенческими бригадами, у меня даже будущий мэр Томска А.С. Макаров был в бригаде на уборке пшеницы в селе Михайловка Зырянского района.

Очень люблю современные инструменты (электропила, электрорубанок, шлифовальные машинки, дрель, отвертки, хорошие тиски, тачило – все стараюсь иметь в своей мастерской на даче). Сейчас современные инструменты просто удивительно хороши! У Сергея Петровича были ручные пила, колун, топор, молотки, отвертки, рубанок, а сейчас все электрическое, автоматическое. К новым инструментам меня приучает внук Тимофей – он владеет ими гораздо лучше меня. Но это и есть философия жизни поколений – я существенно продвинул, по сравнению с Сергеем Петровичем, а внук – лучше меня.

Сейчас мы живем за городом, поэтому пришлось осваивать и снегоуборочную машину, и газонокосилку. Но литовка сохранилась, и я ежегодно ее проверяю, точу и немного кошу траву.

А рабочих приглашаю на ремонт квартиры и другие крупные работы, которые самим не выполнить, хотя и это было бы интересно сделать самому...

Успех – это везение или работа над собой?

Успех – это, несомненно, плод большого труда, особенно в современное время и в нашей профессии врача. Огромный прогресс технологий, новые подходы в диагностике и лечении, меняющиеся, порой принципиально, стандарты.

Я люблю просматривать лекции С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, М.Г. Курлова и других корифеев россий-

ской медицины (эти книги – гордость моей библиотеки). При этом как раз ощущаешь величину и темпы прогресса! А сегодня – компьютерные технологии, таргетная терапия онкопатологии, плоды генной инженерии, наконец, редактирование генома при моногенных заболеваниях, а на повестке дня – искусственный интеллект.

При этом полностью исключить феномен везения, мне кажется, нельзя, но все равно, чтобы воспользоваться счастливым случаем, нужна база хорошо подготовленного специалиста. Без современных знаний достигнуть чего-то нового просто невозможно. Да и все выдающиеся профессионалы были тружениками в своей профессии.

Считаешь ли ты себя удачливым?

Конечно, считаю. Но эта удачливость имеет свои объяснения, не всегда от меня зависящие. Удача – это случай! А родители, правильный выбор профессии, спутники жизни, хорошие учителя, друзья... Это случайность? Все не так просто в жизни, как можно это себе представить.

Да, я удачно выбрал специальность, так хорошо сложилось, что моим учителем был замечательный врач, ученый, педагог и, конечно же, человек, Дмитрий Дмитриевич Яблоков. Наверное, удачно совпало, что к концу 70-х годов я сформировался как зрелый врач и ученый с определенными навыками руководителя (заведующий кафедрой, декан факультета). А в это время начал формироваться Томский научный центр АМН СССР, были нужны молодые подготовленные специалисты.

Удачным, очень важным для всего региона было то, что в это время Томской областью руководил выдающийся государственный деятель Егор Кузьмич Лигачев, лечащим врачом которого мне посчастливилось быть. Вот мне и выпала удача общаться с этим исключительно нестандартным человеком и многому у него научиться.

Так что в жизни любого человека, а особенно прожившего более восьми десятков лет, все очень сложно, и в его успехе, достижениях, да и неудачах есть место и случайности, и удачливости, и везению. Но все же больше таких объективно сложившихся факторов, как трудолюбие, стремление к знаниям, ответственность за порученное дело, коммуникабельность и многое другое. И все-таки приятно, что я удачливый человек...

Какие события в жизни ты можешь назвать «подарком судьбы»?

Прежде всего, это замечательная супруга – большой друг по жизни Галина Васильевна Карпова (в девичестве Крикуненко). И среди других подарков судьбы, пожалуй, тоже люди, личности – Дмитрий Дмитриевич Яблоков, Юрий Кузьмич Лигачев, сыгравшие большую роль в моей личной судьбе. Несомненно, мои замечательные дочери и внуки.

Что такое счастье? Можно ли с уверенностью сказать, что ты счастливый человек?

Счастье – это гармония внутри себя и с тем, что тебя окружает, но полной гармонии, к сожалению, не бывает... Вместе с тем себя я считаю счастливым человеком – счастлив в семье и профессии.

В день рождения принято дарить подарки. Если бы тебе подарили золотую рыбку, об исполнении какого желания ты бы ее попросил?

Мирного неба на всей нашей замечательной планете Земля!

С любовью, дочери –
Тамара Ростиславовна Рябова, Мария Ростиславовна Карпова.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28>
УДК: 616.1-085.28.065:616-006.6-092

Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания

Е.А. Кужелева¹, А.А. Гарганеева¹, О.В. Тукиш¹, М.Ю. Кондратьев¹,
К.Н. Витт¹, В.И. Чернов²

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

² Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634009, Российская Федерация, Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Кардиотоксичность антрациклиновых химиопрепаратов является одной из основных междисциплинарных проблем в области кардиоонкологии. Как известно, высокая противоопухолевая эффективность антрациклиновых антибиотиков существенно нивелируется развитием инвалидизирующих и летальных поражений сердца. Вместе с тем патогенез токсического поражения сердца, а также диагностические критерии и маркеры антрациклин-индуцированной кардиомиопатии до конца не ясны. В статье приведен подробный обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. Предложена схема патогенетического развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, отражены основные методы диагностики токсического повреждения сердца, используемые в настоящее время в клинических исследованиях отечественных и зарубежных ученых.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, кардиоонкология, антрациклин, доксорубицин, кардиомиопатия, химиотерапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.
Для цитирования:	Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н., Чернов В.И. Обзор потенциальных предикторов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с позиции патогенеза заболевания. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28 .

Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis

Elena A. Kuzheleva¹, Alla A. Garganeeva¹, Olga V. Tukish¹,
Michael Y. Kondratiev, Karina N. Vitt, Vladimir I. Chernov²

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

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny In., Tomsk, 634009, Russian Federation

Abstract

Cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy drugs is one of the main interdisciplinary problems in the research area of cardio-oncology. As is known, the high antitumor efficacy of anthracycline antibiotics is significantly leveled by the development

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

of disabling and lethal heart lesions. However, the pathogenesis of toxic heart disease, as well as diagnostic criteria and markers of anthracycline-induced cardiomyopathy are not fully understood. The article provides a detailed review of potential markers of anthracycline cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis. The scheme of pathogenetic development of anthracycline-induced cardiomyopathy is proposed in this article. The main methods of diagnostics of toxic damage of the heart that are currently used in clinical researches of domestic and foreign scientists are reviewed.

Keywords:	cardiotoxicity, cardio-oncology, anthracycline, doxorubicin, cardiomyopathy, chemotherapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.
For citation:	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Kondratiev M.Y., Vitt K.N., Chernov V.I. Review of potential predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity from the position of disease pathogenesis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-19-28 .

Наблюдаемые в настоящее время процессы глобального старения населения являются отражением высокого уровня медицинской науки и трансляцией полученных результатов в практическое здравоохранение. При этом заболевания сердечно-сосудистой системы и онкопатология остаются основными причинами высокой смертности населения по данным Росстата. Согласно статистическим данным, на территории Российской Федерации в 2019 г. 73 918 женщинам впервые был установлен диагноз рака молочной железы, а у 21 720 женщин в этом же году зарегистрирован летальный исход заболевания [1]. Эффективное лечение рака молочной железы зачастую предполагает назначение антрациклиновых антибиотиков, оказывающих необратимое повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, высокая противоопухолевая эффективность антрациклиновых антибиотиков существенно нивелируется развитием инвалидизирующих и летальных поражений сердца [2]. В исследованиях зарубежных ученых было продемонстрировано развитие сердечной недостаточности в 3%, 7% и 18% случаев у больных, получавших кумулятивную дозу доксорубицина, равную 400, 550 или 700 мг/м², соответственно [3]. На сегодняшний день у 10–30% пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, могут быть диагностированы признаки кардиотоксичности со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% и более [3]. Подавляющее большинство случаев развития кардиотоксичности антрациклинов наблюдаются в течение первого года после химиотерапии. При этом уровень двухлетней летальности при развитии антрациклиновой кардиомиопатии по данным некоторых исследований может превышать 50% [4].

До недавнего времени в литературе господствовала точка зрения о дозозависимом повреждении сердца антрациклиновыми антибиотиками. Вместе с тем накопленные данные указывают на наличие индивидуальных факторов, отражающихся на степени токсичности антрациклиновых химиопрепаратов. Так, у некоторых больных регистрируется развитие кардиотоксичности при неожиданно низких дозах доксорубицина, в то время как другие пациенты могут переносить дозы, значительно превосходящие максимальную рекомендуемую в 450 мг/м², что свидетельствует в пользу отсутствия абсолютно безопасной дозировки препаратов антрациклинового ряда. Основываясь на имеющихся данных, был предложен термин «индивидуальный порог кардио-

токсичности» для антрациклинов, который определяется совокупностью модифицируемых и немодифицируемых индивидуальных факторов, присущих каждому конкретному пациенту [3]. Согласно современным представлениям, к таким факторам относятся пожилой возраст, женский пол, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, курение, ожирение, лучевая терапия на область грудной клетки, одновременное применение других противоопухолевых препаратов и генетическая предрасположенность [3, 5]. Несмотря на достаточно частую встречаемость антрациклиновой кардиомиопатии, критерии ее диагностики до конца не разработаны. Для анализа существующей литературы по проблеме антрациклиновой кардиотоксичности в международной базе данных PubMed были отобраны клинические исследования последних 8 лет по ключевым словам «anthracycline cardiotoxicity marker» (по данному запросу найдено 47 работ (применен фильтр «Clinical Trial»)).

При детальном анализе установлено, что в рандомизированных клинических исследованиях о развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии судят, преимущественно, по снижению ФВ ЛЖ на 10% и более от исходного показателя или до значения менее 50%. В других исследованиях негативная динамика ФВ ЛЖ 5% и более по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) уже расценивалась как токсическое повреждение миокарда антрациклинами [6]. Наиболее часто используемыми биохимическими маркерами антрациклин-индуцированной кардиомиопатии в рандомизированных клинических исследованиях являются маркеры повреждения миокарда (тропонин I, тропонин T, высокочувствительный тропонин I, MB фракция креатинфосфокиназы), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [7–9].

При этом в некоторых работах, в том числе отечественных авторов, показано, что повышение BNP и NT-proBNP может являться более чувствительным маркером развития антрациклинового повреждения сердца, чем уровень тропонина и динамика ФВ ЛЖ [6, 8]. Также в отдельных клинических исследованиях показана предсказательная роль галектина-3 (маркера фиброза миокарда) в развитии и клиническом течении антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [6, 9]. Даже вышеперечисленные, условно общепринятые маркеры токсической кардиомиопатии в реальной клинической практике демонстрируют достаточно низкую информативность как в отношении ранней

диагностики антрациклин-индуцированного повреждения миокарда, так и в прогнозировании отдаленных исходов заболевания [6].

В большинстве современных клинических исследований в качестве основных критериев развития антрациклиновой кардиомиопатии применялись, наряду с изменением ФВ ЛЖ, изменения показателей трансмитрального кровотока [10]. Кроме этого, в последние годы для ранней диагностики антрациклин-индуцированного повреждения сердца и прогнозирования клинического течения токсической сердечной недостаточности широко изучается применение тканевого доплеровского эхокардиографического исследования. Определение величины и скорости деформации миокарда левого желудочка по данным литературы характеризуются более высокой чувствительностью по сравнению с оценкой динамики ФВ ЛЖ [11].

В Меморандуме Европейского общества кардиологов от 2016 г. по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности обозначены способы и критерии диагностики кардиотоксичности антрациклинов. Основным является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% до значения нижней границы нормы; уменьшение величины глобальной продольной деформации левого желудочка более чем на 15% от исходного может свидетельствовать о высоком риске развития кардиотоксичности [5]. В согласительном документе European Society for Medical Oncology, опубликованном в 2021 г., возможным критерием кардиотоксичности обозначено такое же (либо меньшее при условии появления других симптомов сердечно-сосудистой патологии) снижение ФВ ЛЖ [12]. В согласительном документе международного общества кардиоонкологов, опубликованном в декабре 2021 г., также основное внимание уделено дифференциации пороговых значений снижения ФВ ЛЖ в зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности и их выраженности [13]. Помимо эхокардиографических критериев в отдельных рандомизированных клинических исследованиях для диагностики снижения ФВ ЛЖ как проявления антрациклин-индуцированной кардиомиопатии применялась МРТ. При этом, например, в исследовании PRADA MPT критерием развития токсического повреждения сердца считали снижение ФВ ЛЖ на 5% и более [6].

Кроме этого, существуют работы, в которых определение кардиотоксических осложнений терапии антрациклинами осуществляли на основании оценки результатов равновесной радионуклидной вентрикулографии и ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда [14].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует согласованность научного сообщества в определении маркеров развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии. Однако наиболее распространенным диагностическим критерием антрациклинового повреждения сердца является ухудшение систолической функции по результатам ультразвукового исследования, тогда как биохимические маркеры повреждения, напряжения и фиброза миокарда играют второстепенную роль. Вместе с тем при изучении патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии все эти показатели отражают лишь заключительные этапы развития патологического процесса, либо сигнализируют об уже имеющемся повреждении сердца. Целью нашей работы явился обзор возможных ранних маркеров антрациклин-индуцированной кардио-

токсичности с позиции патогенеза заболевания.

Несмотря на проявляемый научным сообществом интерес к проблеме и большое количество проводимых клинических исследований, патогенетический механизм антрациклинового повреждения сердца до конца не изучен [15, 16]. Вместе с тем именно понимание основных патогенетических процессов антрациклин-индуцированной кардиомиопатии позволит осуществить эффективный поиск потенциальных ранних маркеров развития токсического повреждения сердца антрациклинами.

На основании анализа научной литературы нами была разработана схема, объединяющая известные механизмы токсического действия антрациклинов, включая образование сложных комплексов с железом и высвобождение ионов железа из ферритина, митохондриальное повреждение, нарушение внутриклеточной регуляции кальциевого обмена, связывание с топоизомеразой II β , что приводит к активации апоптоза кардиомиоцитов, а также фибробластов, гладкомышечных и эпителиальных клеток. Кроме этого, токсическое действие антрациклиновых антибиотиков опосредует нарушение миграции и дифференцировки кардиальных клеток-предшественниц. Указанные процессы приводят к снижению сократительной способности миокарда и к истощению его репаративных возможностей (рис. 1).

Согласно имеющимся данным, антрациклины проникают внутрь клетки (рис. 1, пункт 1), где накапливаются в концентрации, в сотни раз превышающей такую во внеклеточном пространстве [17]. Внутриклеточный метаболизм доксорубина предусматривает восстановление семихинонового радикала, который в миокарде происходит с участием НАДФ·Н-зависимой дегидрогеназы. Обратный процесс окисления происходит без участия ферментов в присутствии молекулярного кислорода с образованием токсичного супероксид-аниона и его накоплением внутри клетки (рис. 1, пункт 2) [18]. На данном этапе патогенетического развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии потенциальными маркерами повреждения миокарда является наличие предрасполагающих полиморфных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме антрациклинов. В литературе встречаются данные о взаимосвязи развития антрациклиновой кардиомиопатии и мутацией в гене *CBR3*, кодирующем фермент НАДФ·Н-зависимую оксидоредуктазу, с участием которого происходит образование метаболита доксорубинола, обладающего сниженной противоопухолевой активностью, но сопоставимой с доксорубином степенью токсичности [19, 20].

Кроме этого, полиморфные варианты гена *POR* (rs2868177, rs13240755, rs4732513), кодирующего оксидоредуктазу мембран эндоплазматического ретикула, приводят к высокой экспрессии цитохром р450-оксидоредуктазы, модифицируют метаболизм химиопрепаратов, что коррелирует с более короткой безрецидивной выживаемостью у больных раком молочной железы, а также влияет на вероятность развития токсических эффектов лечения [21, 22]. Обнаружена взаимосвязь полиморфизма rs17863783 гена *UGT1A6*, кодирующего глюкуронозилтрансферазу, участвующую в метаболизме антрациклиновых антибиотиков, с развитием токсического повреждения сердца [23]. Известен также полиморфизм rs7627754 гена *ABCC5* АТФ-связывающего кассетного транспортера, связанный со снижением фракции выброса

левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики в качестве противоопухолевой терапии [19]. Полиморфизмы других генов, кодирующих белки – трансмембранные транспортеры антрациклинов: *ABCC1* (rs45511401, rs246221, rs4148350, rs246214),

ABCC2 (rs8187694-rs8187710 гаплотип, rs4148391, rs4148399) и *SLC28A3* (rs7853758, rs885004) [23, 24] – также ассоциированы с развитием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии посредством модификации поступления доксорубицина внутрь клетки [25, 26].

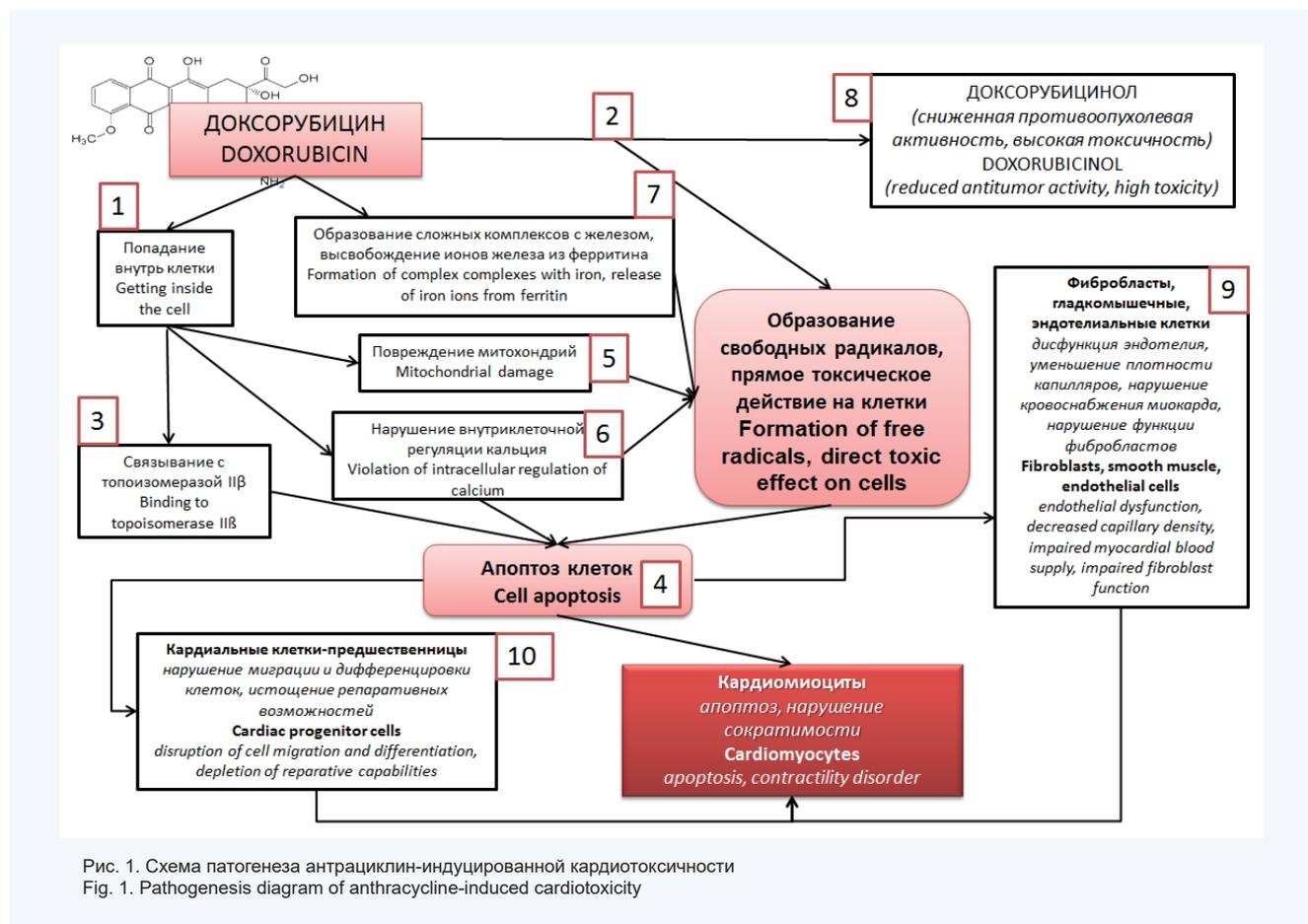


Рис. 1. Схема патогенеза антрациклин-индуцированной кардиотоксичности
Fig. 1. Pathogenesis diagram of anthracycline-induced cardiotoxicity

Патогенетический механизм антрациклинового повреждения сердца запускается при попадании препарата в ядро кардиомиоцита (рис. 1, пункт 3). Доксорубицин, связываясь с комплексом временного расщепления (ДНК – топоизомераза IIβ (ТОPIIβ)), образует стабильный комплекс и препятствует восстановлению структуры молекулы ДНК с возникновением разрывов [27, 28]. Согласно современным представлениям, потенциальным маркером предрасположенности пациента к развитию антрациклин-индуцированной кардиомиопатии является высокий уровень экспрессии гена *TOPIIβ*. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных установлено, что при ингибировании экспрессии *TOPIIβ* токсичное действие доксорубицина существенно снижается [29]. Особая уязвимость кардиомиоцитов на данном этапе патогенеза обусловлена тем, что в клетках миокарда при относительно высоком уровне топоизомеразы IIβ, в отличие от других тканей, отсутствует экспрессия топоизомеразы IIA, которая могла бы взять на себя функцию заблокированного доксорубицином фермента [30, 31]. Доказана важная роль полиморфизма rs2229774, p.Ser427Leu гена *RARG* (кодирует рецептор ретиноевой кислоты, действующий как лиганд-зависимый регулятор

транскрипции) в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, приводящей к изменению интенсивности экспрессии *TOPIIβ* [32].

Грубые нарушения структуры ДНК, обусловленные невозможностью диссоциации комплекса ДНК – топоизомераза IIβ – доксорубицин, приводят к накоплению продуктов протеасомной деградации ДНК и индукции апоптоза кардиомиоцитов (рис. 1, пункт 4) [18, 33]. Известно, что процесс апоптоза представляет собой сложный энергетически зависимый механизм разрушения клетки, ассоциируемый с повышенной экспрессией специфических рецепторов Fas/APO-1, высвобождением митохондриальных белков и активацией белка p53 [34, 35]. При этом полиморфизм гена *TP53* белка p53 (Arg72Pro, rs1042522) оказывает существенное влияние на развитие кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности. Установлено, что наличие генотипа Arg/Arg ассоциировано с развитием антрациклин-индуцированного поражения миокарда, тогда как генотип Pro/Pro проявил себя как кардиопротективный фактор [36].

Помимо ядерной ДНК, фермент *TOPIIβ* и митохондриальная топоизомераза 1 (*TOP1MT*) присутствуют в митохондриях, обеспечивая процессы репликации и

транскрипции митохондриальной ДНК. Инактивация митохондриальной топоизомеразы в эксперименте на мышцах приводит к высокой кардиотоксичности доксорубина и гибели лабораторных животных [37]. Дисфункция митохондрий (рис. 1, пункт 5) является одним из ключевых звеньев патогенеза антрациклинового повреждения сердца, поскольку приводит к нарушению окислительно-восстановительных внутриклеточных процессов с развитием оксидативного стресса, накоплением большого количества свободных радикалов, активацией перекисного окисления липидов, что обуславливает прямое токсическое поражение кардиомиоцитов [16, 38, 39].

Критическое усугубление антрациклин-индуцированного оксидативного стресса кардиомиоцитов происходит несколькими путями. Вслед за поступлением в клетки миокарда антрациклиновых химиопрепаратов регистрируется нарушение внутриклеточной регуляции кальция (рис. 1, пункт 6) в виде повышения накопления его ионов внутри клетки и снижения запасов кальция в клеточных органеллах, в частности в митохондриях. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных показано дозозависимое действие доксорубина на нарушение кальциевого обмена в клетках миокарда в виде потери кардиомиоцитами способности к накоплению кальция во внутриклеточных хранилищах. Параллельно регистрируется снижение экспрессии мембранного белка из семейства белков щелевых контактов – коннексина 43, который у человека кодируется геном *GJA1*. Кроме этого, известно, что коннексин 43 экспрессируется также на уровне митохондрий, где участвует в механизмах кардиопротекции. Таким образом, уровень экспрессии коннексина 43 может рассматриваться в качестве потенциального предиктора нарушения внутриклеточной регуляции кальция при развитии антрациклинового повреждения сердца [40].

Одним из наиболее известных механизмов токсического действия антрациклинов на миокард является связывание доксорубина с ионами железа (Fe^{3+}), в процессе которого может происходить, в том числе, перенос железа из ферритина (Fe^{2+}) с образованием большого количества свободных радикалов (рис. 1, пункт 7) [17, 41–44]. Состоятельность данного механизма подтверждается эффективностью профилактики антрациклин-индуцированной кардиомиопатии при использовании дексразоксана, который, являясь аналогом этилендиаминтетрауксусной кислоты, связывает ионы металлов, препятствуя комплексообразованию антрациклина с железом, предотвращает появление кардиотоксичных свободных радикалов [45–47].

Таким образом, нарушение окислительно-восстановительных процессов (рис. 1, пункт 8), сопровождающееся образованием и накоплением большого количества свободных радикалов внутри клеток, обуславливает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты и способствует активации процессов апоптоза в миокарде [48, 49]. Масштаб развития оксидативного стресса в ответ на введение антрациклиновых антибиотиков у каждого конкретного пациента, вероятно, будет влиять на уровень индивидуального кардиотоксического порога. Маркерами возможного развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии на данном этапе потенциально могут служить мутации генов антиоксидантной защиты организма: *SOD2* – супероксиддисмутазы [50], *GPX1* – глутатионпероксидазы [51], *CAT* – каталазы (*rs10836235*) [52], *PON* –

параоксоназы [53] и др. В литературе имеются данные о взаимосвязи мутации в гене *GSTP1* – глутатион-S-трансферазы, кодирующей белки, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, антиоксидантной защите клеток, а также, предположительно, играющие роль в предрасположенности к онкозаболеваниям [54]. Установлено, что генотипы AG и GG гена *GSTP1* сопряжены с более высоким риском развития токсических повреждений клеток при приеме противоопухолевых химиопрепаратов [55]. Кроме этого, однонуклеотидный полиморфизм в гене *RAC2* (*rs13058338*), кодирующей белок, участвующий в генерации активных форм кислорода, достоверно связан с повышением частоты развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [56].

Важно, что приведенные выше патологические процессы поражают не только кардиомиоциты, но также клетки соединительной ткани и эндотелий сосудов (рис. 1, пункт 9), что приводит к нарушению функции фибробластов, эндотелиальной дисфункции. Известно, что генотип TT полиморфизма G894T гена *NOS3* (синтаза оксида азота 3) связан с меньшим снижением ФВ ЛЖ у больных, получающих доксорубин, т.е. обладает кардиопротективным действием [4, 19]. Кроме этого, была установлена взаимосвязь между развитием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и наличием полиморфизма *rs2232228* гена *HAS3*, отвечающего за выработку синтазы 3 гиалуриновой кислоты, которая участвует в восстановлении структуры экстрацеллюлярного матрикса после повреждающих воздействий на миокард, обеспечивая пространственную организацию кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, а также рост сосудов. Было установлено, что при наличии генотипа AA полиморфизма *rs2232228* риск развития антрациклиновой кардиомиопатии повышен в 9 раз по сравнению с генотипом GG (при суммарной дозе доксорубина выше 250 мг/м²). Кроме этого, при превышении суммарной дозы 450 мг/м², риск развития кардиомиопатии у носителя генотипа AA увеличивался в 56 раз [17].

Замыкающим и наименее изученным звеном патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии является поражение антрациклиновыми препаратами кардиальных клеток-предшественниц (рис. 1, пункт 10), которые в норме способствуют гомеостазу тканей и обеспечивают регенерацию кардиомиоцитов при повреждении [56, 57]. В экспериментальных исследованиях установлено увеличение концентрации ингибитора циклин-зависимой киназы 2A – p16INK4a (маркера старения) в кардиальных клетках-предшественницах в ответ на введение доксорубина [42, 58].

Кроме этого, в эксперименте показано накопление в кардиальных клетках-предшественницах большого количества микроРНК. Установлено, что ингибирование микроРНК семейства 34 (*miR-34a*) способно снизить цитотоксический эффект доксорубина, что проявляется увеличением жизнеспособности кардиальных клеток-предшественниц и возможностью их успешной пролиферации после воздействия антрациклинов [59]. Повреждающее действие антрациклинов на кардиальные клетки-предшественницы приводит к нарушению процессов миграции, дифференцировки и истощению репаративных возможностей миокарда. Именно с этим механизмом принято связывать хроническое прогрессирующее ухудшение сократительной способности миокарда при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, а также повышенную

чувствительность кардиомиоцитов к различным неблагоприятным воздействиям (ишемия, увеличение нагрузки и т.д.) при антрациклиновом повреждении сердца [4].

Таким образом, предлагаемая схема патогенеза антрациклин-индуцированной кардиомиопатии позволяет осуществлять эффективный поиск потенциальных ранних патогенетических маркеров антрациклинового повреждения сердца. Оптимальным решением проблемы антрациклин-индуцированной кардиомиопатии с позиции предупредительной медицины является установление комплекса генетических и протеомных маркеров низко-

индивидуального порога кардиотоксичности к воздействию антрациклиновых антибиотиков, достаточного для обоснования модификации тактики противоопухолевого лечения. Очевидно, что данная проблема требует мультидисциплинарного подхода и значительного временного ресурса, однако ее решение позволит не просто констатировать факт случившегося повреждения миокарда, которое зачастую является необратимым, а заблаговременно предупреждать развитие токсической кардиомиопатии, значительно улучшая прогноз жизни пациентов при онкологических заболеваниях.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020:252.
- Patnaik J.L., Byers T., DiGiuseppe C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
- Oliveira G., Al-Kindi S., Caimi P., Lazarus H. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content. *Blood Reviews.* 2016;30(3):169–178. DOI: 10.1016/j.blre.2015.11.001.
- Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вицера М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии (часть I). *Системные гипертензии.* 2017;14(3):6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
- Zamorano L.J., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* 2016;37(21):1671–1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
- Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A. et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
- Fridrik M.A., Jaeger U., Petzer A., Willenbacher W., Keil F., Lang A. et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur. J. Cancer.* 2016;58:112–121. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004.
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В., Коник В.А. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал.* 2015;12(128):119–125. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
- Minotti G., Menna P., Camilli M., Salvatorelli E., Reggiardo G. Predictors of early or delayed diastolic dysfunction after anthracycline-based or nonanthracycline chemotherapy: A pharmacological appraisal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(2):231–239. DOI: 10.1124/jpet.120.000323.
- Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Стенина М.Б. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в зависимости от уровня артериального давления. *Системные гипертензии.* 2017;14(3):21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27.
- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. 2020;31(2):171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
- Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельман Р.В., Гольдберг В.Е. Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклина. *Кардиология.* 2015;55(7):57–62.
- Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med. Res. Rev.* 2014;34(1):106–135. DOI: 10.1002/med.21280.
- Nitiss K.C., Nitiss J.L. Twisting and ironing: doxorubicin cardiotoxicity by mitochondrial DNA damage. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(18):4737–4739. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0821.
- Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютков В.В., Масляков В.В., Макиев Р.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;2:126.
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
- Krajnovic M., Elbared J., Drouin S., Bertout L., Rezgui A., Ansari M. et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):530–535. DOI: 10.1038/tpj.2015.63.
- Hellmann F., Völler S., Krischke M., Jamieson D., André N., Bisogno G. et al. Polymorphisms affecting cardiac biomarker concentrations in children with cancer: an Analysis from the “European Paediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” (EPOC) Trial. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020;45(3):413–422. DOI: 10.1007/s13318-019-00592-6.
- Pedersen M.H., Hood B.L., Ehmsen S., Beck H.C., Conrads T.P., Bak M. et al. CYPOR is a novel and independent prognostic biomarker of recurrence-free survival in triple-negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2019;144(3):631–640. DOI: 10.1002/ijc.31798.
- Lubieniecka J.M., Graham J., Heffner D., Mottus R., Reid R., Hogge D. et al. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor. *Front. Genet.* 2013;4:231. DOI: 10.3389/fgene.2013.00231.
- Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R., Sandor G.S., Caron H.N., van Dalen E.C. et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013;60(8):1375–1381. DOI: 10.1002/pbc.24505.
- Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I., Csagoly E., Hegyi M.Z., Kiszal P.S. et al. ABC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Biol. Int.* 2012;36(1):79–86. DOI: 10.1042/CBI20110264.
- Reichwagen A., Ziepert M., Kreuz M., Gödtel-Armbrust U., Rixecker T., Zoeschel V. et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics.* 2015;16(4):361–372. DOI: 10.2217/pgs.14.179.
- Aminkeng F., Ross C.D.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2012;18(11):1639–1642. DOI: 10.1038/nm.2919.
- Vejpongs P., Yeh E.T.H. Topoisomerase 2β: A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;95(1):45–52. DOI: 10.1038/clpt.2013.201.

29. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
30. Chung R., Maulik A., Hamarneh A., Hochhauser D., Hausenloy D.J., Walker J.M. et al. Effect of remote ischaemic conditioning in oncology patients undergoing chemotherapy: Rationale and design of the ERIC-ONC study—a single-center, blinded, Randomized Controlled Trial. *Clin. Cardiol.* 2016;39(2):72–82. DOI: 10.1002/clc.22507.
31. Henninger C., Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis.* 2017;8(1):e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.418.
32. Aminkeng F., Bhavsar A.P., Visscher H., Rassekh S.R., Li Y., Lee J.W. et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat. Genet.* 2015;47(9):1079–1084. DOI: 10.1038/ng.3374.
33. Lips J., Kaina B. DNA double-strand breaks trigger apoptosis in p53-deficient fibroblasts. *Carcinogenesis.* 2001;22(4):579–585. DOI: 10.1093/carcin/22.4.579.
34. Cunha-Oliveira T., Ferreira L.L., Coelho A.R., Deus C.M., Oliveira P.J. Doxorubicin triggers bioenergetic failure and p53 activation in mouse stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;348:1–13. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.009.
35. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы. *Архив патологии.* 2007;69(3):3–12.
36. Шилов С.Н., Теляков А.Т., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева Н.М., Гракова Е.В. и др. Прогностическое значение полиморфизма гена белка р53 в оценке риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Кардиология.* 2019;59(7S):15–22. DOI: 10.18087/cardio.2571.
37. Khiati S., Dalla Rosa I., Sourbier C., Ma X., Rao V.A., Neckers L.M. et al. Mitochondrial topoisomerase I (top1mt) is a novel limiting factor of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4873–4881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3373.
38. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пильщиков А.В. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосоматика.* 2012;(3):65–69.
39. Delemasure S., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2006;55(2):104–112. (In French.). DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005.
40. Pecoraro M., Rodriguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarella M., Iaccarino G., Pinto A. et al. Cardiotoxic effects of short-term doxorubicin administration: Involvement of connexin 43 in calcium impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2121 DOI: 10.3390/ijms18102121.
41. Hochster H.S. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Semin. Oncol.* 1998;25(4–10):37–42.
42. De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Ciuffreda L.P., Rivellino A. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardio-Oncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4.
43. Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2002;277(19):17179–17187. DOI: 10.1074/jbc.M111604200.
44. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S.V. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Invest.* 2014;124(2):617–630. DOI: 10.1172/JCI72931.
45. Myers C.E., McGuire W.P., Liss R.H., Ifrim I., Grotzinger K., Young R.C. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science.* 1977;197(4299):165–167. DOI: 10.1126/science.877547.
46. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан П.В., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Сибирский онкологический журнал.* 2015;1(1):19–25.
47. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R. et al. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B. *Yao Xue Xue Bao.* 2014;49(7):1007–1012. (In Chin.).
48. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A companion to Braunwald's heart disease; 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2016:689–696.
49. Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E., Miller T.L., Lipschultz S.E. Anthracycline induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention, and management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007;8(8):1039–1058. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1039.
50. Cui L., Guo J., Zhang Q., Yin J., Li J., Zhou W. et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol. Lett.* 2017;275:28–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.04.018.
51. Gao J., Xiong Y., Ho Y.S., Liu X., Chua C.C., Xu X. et al. Glutathione peroxidase 1-deficient mice are more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;1783(10):2020–2029. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.05.027.
52. Rajic V., Aplenc R., Debeljak M., Prestor V.V., Karas-Kuzelicki N., Mlinaric-Rascan I. et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50(10):1693–1698. DOI: 10.1080/10428190903177212.
53. Hussain Shaik A., Rasool S.N., Abdul Kareem M., Krushna G.S., Akhtar P.M., Devi K.L. Maslinic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in albino Wistar rats. *J. Med. Food.* 2012;15(8):741–746. DOI: 10.1089/jmf.2012.2191.
54. Torres V.M., Simic V.D. Doxorubicin-induced oxidative injury of cardiomyocytes – Do we have right strategies for prevention? In book: Cardiotoxicity of oncologic treatments. 2012. DOI: 10.5772/34692.
55. Abbas M., Kushwaha V.S., Srivastava K., Raza S.T., Banerjee M. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br. J. Biomed. Sci.* 2018;75(4):169–174. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
56. Bearzi C., Rota M., Hosoda T., Tillmanns J., Nascimbene A., De Angelis A. et al. Human cardiac stem cells. *PNAS.* 2007;104(35):14068–14073. DOI: 10.1073/pnas.0706760104.
57. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E. et al. Regenerative potential of cardiomyocyte-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation.* 2007;115(7):896–908 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.
58. Burridge P.W., Li Y.F., Matsa E., Wu H., Ong S.G., Sharma A. et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2016;22(5):547–556. DOI: 10.1038/nm.4087.
59. Piegari E., Russo R., Cappetta D., Esposito G., Urbanek K., Dell'Aversana C. et al. MicroRNA-34a regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Oncotarget.* 2016;7(38):62312–62326. DOI: 10.18632/oncotarget.11468.
- vention and treatment of cardiovascular complications of cancer therapy (part I). *Systemic Hypertension.* 2017;14(3):6–20. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
5. Zamorano L.J., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
6. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., Hoffmann P., Schulz-Menger J., Fagerland M.W. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* 2016;37(21):1671–1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
7. Gulati G., Heck S.L., Røsjø H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A. et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2020:252. (In Russ.).
2. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
3. Oliveira G., Al-Kindi S., Caimi P., Lazarus H. Maximizing anthracycline tolerability in hematologic malignancies: Treat to each heart's content. *Blood Reviews.* 2016;30(3):169–178. DOI: 10.1016/j.blre.2015.11.001.
4. Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V., Ovchinnikov A.G., Poltavskaja M.G., Giljarov M.Ju. et al. Clinical manual for diagnosis, pre-

- During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(11):e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
8. Fridrik M.A., Jaeger U., Petzer A., Willenbacher W., Keil F., Lang A. et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur. J. Cancer.* 2016;58:112–121. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004.
 9. Krikunova O.V., Vasyuk Yu. A., Viskov R.V., Krikunov P.V., Ivanova S.V., Konik V.A.. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;12(128):119–125. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
 10. Minotti G., Menna P., Camilli M., Salvatorelli E., Reggiardo G. Predictors of early or delayed diastolic dysfunction after anthracycline-based or nonanthracycline chemotherapy: A pharmacological appraisal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(2):231–239. DOI: 10.1124/jpet.120.000323.
 11. Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N., Oshhepkova E.V., Saidova M.A., Stenina M.B. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. *Systemic Hypertension.* 2017;14(3):21–27. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27.
 12. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. 2020;31(2):171–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 13. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D. et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
 14. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Goldberg V.E. Radionuclide methods in the assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologija.* 2015;7:57–62. (In Russ.).
 15. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med. Res. Rev.* 2014;34(1):106–135. DOI: 10.1002/med.21280.
 16. Nitiss K.C., Nitiss J.L. Twisting and ironing: doxorubicin cardiotoxicity by mitochondrial DNA damage. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(18):4737–4739. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0821.
 17. Golubtsov O.Y., Tyrenko V.V., Lyutov V.V., Masljakov V.V., Makiev R.G. Cardiovascular complications of anticancer therapy. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;2:126. (In Russ.).
 18. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
 19. Krajcinovic M., Elbareid J., Drouin S., Bertout L., Rezgui A., Ansari M. et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(6):530–535. DOI: 10.1038/tpj.2015.63.
 20. Hellmann F., Völler S., Krischke M., Jamieson D., André N., Bisogno G. et al. Polymorphisms affecting cardiac biomarker concentrations in children with cancer: an Analysis from the “European Paediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” (EPOC) Trial. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020;45(3):413–422. DOI: 10.1007/s13318-019-00592-6.
 21. Pedersen M.H., Hood B.L., Ehmsen S., Beck H.C., Conrads T.P., Bak M. et al. CYPOR is a novel and independent prognostic biomarker of recurrence-free survival in triple-negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2019;144(3):631–640. DOI: 10.1002/ijc.31798.
 22. Lubieniecka J.M., Graham J., Heffner D., Mottus R., Reid R., Hogge D. et al. A discovery study of daunorubicin induced cardiotoxicity in a sample of acute myeloid leukemia patients prioritizes P450 oxidoreductase polymorphisms as a potential risk factor. *Front. Genet.* 2013;4:231. DOI: 10.3389/fgene.2013.00231.
 23. Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R., Sandor G.S., Caron H.N., van Dalen E.C. et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013;60(8):1375–1381. DOI: 10.1002/pbc.24505.
 24. Semsei A.F., Erdelyi D.J., Ungvari I., Csagoly E., Hegyi M.Z., Kiszal P.S. et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell Biol. Int.* 2012;36(1):79–86. DOI: 10.1042/CBI20110264.
 25. Reichwagen A., Ziepert M., Kreuz M., Gödtel-Armbrust U., Rixecker T., Poeschel V. et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics.* 2015;16(4):361–372. DOI: 10.2217/pgs.14.179.
 26. Aminkefeng F., Ross C.D.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
 27. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L.S., Lyu Y.L., Liu L.F. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 2012;18(11):1639–1642. DOI: 10.1038/nm.2919.
 28. Vejpongsap P., Yeh E.T.H. Topoisomerase 2β: A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;95(1):45–52. DOI: 10.1038/clpt.2013.201.
 29. Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P., Azarova A.M., Tsai Y.C., Ban Y. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
 30. Chung R., Maulik A., Hamarneh A., Hochhauser D., Hausenloy D.J., Walker J.M. et al. Effect of remote ischaemic conditioning in oncology patients undergoing chemotherapy: Rationale and design of the ERIC-ONC study—a single-center, blinded, Randomized Controlled Trial. *Clin. Cardiol.* 2016;39(2):72–82. DOI: 10.1002/clc.22507.
 31. Henninger C., Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis.* 2017;8(1):e2564. DOI: 10.1038/cddis.2016.418.
 32. Aminkefeng F., Bhavsar A.P., Visscher H., Rassekh S.R., Li Y., Lee J.W. et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat. Genet.* 2015;47(9):1079–1084. DOI: 10.1038/ng.3374.
 33. Lips J., Kaina B. DNA double-strand breaks trigger apoptosis in p53-deficient fibroblasts. *Carcinogenesis.* 2001;22(4):579–585. DOI: 10.1093/carcin/22.4.579.
 34. Cunha-Oliveira T., Ferreira L.L., Coelho A.R., Deus C.M., Oliveira P.J. Doxorubicin triggers bioenergetic failure and p53 activation in mouse stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;348:1–13. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.009.
 35. Nepomnyashchikh L.M. Regenerative and plastic heart failure: molecular biological mechanisms and morphological bases. *Archives of Pathology.* 2007;69(3):3–12. (In Russ.).
 36. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Popova A.A., Berezikova E.N., Neupokoeva N.M., Grakova E.V. et al. Prognostic role of p53 gene polymorphism in risk assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologija.* 2019;59(7S):15–22. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2571.
 37. Khiati S., Dalla Rosa I., Sourbier C., Ma X., Rao V.A., Neckers L.M. et al. Mitochondrial topoisomerase I (top1mt) is a novel limiting factor of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4873–4881. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3373.
 38. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V., Pilshnikov A.V. Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine. *Cardiosomatics.* 2012;(3):65–69. (In Russ.).
 39. Delemasure S., Vergely C., Zeller M., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2006;55(2):104–112. (In French.). DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005.
 40. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A. et al. Cardiotoxic effects of short-term doxorubicin administration: Involvement of connexin 43 in calcium impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2121 DOI: 10.3390/ijms18102121.
 41. Hochster H.S. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Semin. Oncol.* 1998;25(4–10):37–42.
 42. De Angelis A., Urbanek K., Cappetta D., Piegari E., Ciuffreda L.P., Rivellino A. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardio-Oncology.* 2016;2:2. DOI: 10.1186/s40959-016-0012-4.
 43. Kotamraju S., Chitambar C.R., Kalivendi S.V. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2002;277(19):17179–17187. DOI: 10.1074/jbc.M111604200.
 44. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M., Wu R., Khechaduri A., Naga Prasad S.V. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Invest.* 2014;124(2):617–630. DOI: 10.1172/JCI72931.
 45. Myers C.E., McGuire W.P., Liss R.H., Ifrim I., Grotzinger K., Young R.C. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science.* 1977;197(4299):165–167. DOI: 10.1126/science.877547.
 46. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Podoplekin D.M., Gol'dberg V.E. Possibility of drug prevention anthracycline-induced cardiotoxicity. *Siberian Journal of Oncology.* 2015;1(1):19–25. (In Russ.).

47. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R. et al. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B. *Yao Xue Xue Bao*. 2014;49(7):1007–1012. (In Chin.).
48. Sawyer D., Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: Mann D., Felker G. Heart Failure: A companion to Braunwald's heart disease; 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2016:689–696.
49. Barry E., Alvarez J.A., Scully R.E., Miller T.L., Lipshultz S.E. Anthracycline induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention, and management. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007;8(8):1039–1058. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1039.
50. Cui L., Guo J., Zhang Q., Yin J., Li J., Zhou W. et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol. Lett*. 2017;275:28–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.04.018.
51. Gao J., Xiong Y., Ho Y.S., Liu X., Chua C.C., Xu X. et al. Glutathione peroxidase 1-deficient mice are more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1783(10):2020–2029. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.05.027.
52. Rajic V., Aplenc R., Debeljak M., Prestor V.V., Karas-Kuzelicki N., Mlinaric-Rascan I. et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk. Lymphoma*. 2009;50(10):1693–1698. DOI: 10.1080/10428190903177212.
53. Hussain Shaik A., Rasool S.N., Abdul Kareem M., Krushna G.S., Akhtar P.M., Devi K.L. Maslinic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in albino Wistar rats. *J. Med. Food*. 2012;15(8):741–746. DOI: 10.1089/jmf.2012.2191.
54. Torres V.M., Simic V.D. Doxorubicin-induced oxidative injury of cardiomyocytes – Do we have right strategies for prevention? In book: Cardiotoxicity of oncologic treatments. 2012. DOI: 10.5772/34692.
55. Abbas M., Kushwaha V.S., Srivastava K., Raza S.T., Banerjee M. Impact of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* genes polymorphisms on clinical toxicities and response to concomitant chemoradiotherapy in cervical cancer. *Br. J. Biomed. Sci*. 2018;75(4):169–174. DOI: 10.1080/09674845.2018.1482734.
56. Bearzi C., Rota M., Hosoda T., Tillmanns J., Nascimbene A., De Angelis A. et al. Human cardiac stem cells. *PNAS*. 2007;104(35):14068–14073. DOI: 10.1073/pnas.0706760104.
57. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E. et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896–908 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.
58. Burridge P.W., Li Y.F., Matsa E., Wu H., Ong S.G., Sharma A. et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med*. 2016;22(5):547–556. DOI: 10.1038/nm.4087.
59. Piegari E., Russo R., Cappetta D., Esposito G., Urbanek K., Dell'Aversana C. et al. MicroRNA-34a regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Oncotarget*. 2016;7(38):62312–62326. DOI: 10.18632/oncotarget.11468.

Информация о вкладе авторов

Кужелева Е.А. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Гарганеева А.А. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Тукиш О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; оформление и отправка рукописи.

Кондратьев М.Ю. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Витт К.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Information on author contributions

Kuzheleva E.A. – concept development, study design, collection, analysis, systematization of data, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Garganeeva A.A. – concept development, study design, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Turkish O.V. – concept development, study design, data analysis, data interpretation, final approval of the manuscript for publication; registration and submission of the manuscript.

Kondratiev M.Y. – literature search, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Vitt K.N. – literature search, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Chernov V.I. – concept development, study design, data analysis, data interpretation, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8070-2234
E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, – д-р мед. наук, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ORCID 0000-0002-9488-6900
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Тукиш Ольга Викторовна, – канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7661-5808
E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Кондратьев Михаил Юрьевич, – младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1747-9041
E-mail: kmu@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8070-2234.
E-mail: kea@cardio-tomsk.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.
E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Olga V. Turkish, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7661-5808.
E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Michael Y. Kondratiev, Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1747-9041.
E-mail: kmu@cardio-tomsk.ru.

Витт Карина Николаевна, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2629-6466

E-mail: karinavitt@iist.ru.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8753-7916

E-mail: chernov@tnimc.ru.

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

Karina N. Vitt, Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2629-6466.

E-mail: karinavitt@iist.ru.

Vladimir I. Chernov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Innovation of Tomsk NRMС, Head of the Diagnostic Radiology Department, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8753-7916.

E-mail: chernov@tnimc.ru.

 **Olga V. Tukish**, e-mail: olgatukish@yandex.ru

Received March 24, 2022

Поступила 24.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-29-40>
УДК: 616.857:616.12-008.331.1

Фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»: миф или реальность

П.В. Алябьева¹, О.В. Частина¹, Н.А. Шнайдер^{1, 2}, М.М. Петрова¹,
Р.Ф. Насырова²

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Аннотация

Цель: анализ исследований, посвященных проблеме коморбидности головной боли напряжения (ГБН) и артериальной гипертензии (АГ).

Основные положения. В клинической практике сочетание головной боли (ГБ) и АГ встречается часто. Анализ исследований показал, что 53,7% пациентов с АГ предъявляют жалобы на ГБ, у 30,7% пациентов с ГБ в анамнезе есть АГ. При ГБН частота встречаемости АГ в 1,9 раза выше, чем при мигрени. Результаты демонстрируют наличие у участников исследований, включенных в обзор, двух отдельных, но высоко коморбидных нозологий (АГ и ГБН). При оценке методологии исследований выяснено, что разногласия в результатах объясняются различным дизайном и характеристиками выборки (степень и профиль АГ, продолжительность АГ и ГБН). Нет прямой связи ГБ с повышением артериального давления (АД) при АГ легкой степени. Цифры АД во время/до/после приступа ГБН не отличаются. При эпизодической ГБН частота встречаемости АГ ниже, чем при хронической.

Заключение. Анализ исследований позволяет высказаться о высокой частоте клинического фенотипа «ГБН + АГ», однако реальные показатели его частоты встречаемости нуждаются в уточнении.

Ключевые слова:	головная боль, головная боль напряжения, артериальная гипертензия, частота встречаемости, характер течения.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках внутривизовского гранта для поддержки исследований молодых ученых КрасГМУ (приказ ректора № 462 осн. от 12.07.2021 г.).
Для цитирования:	Алябьева П.В., Частина О.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Фенотип «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»: миф или реальность. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):29–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-29-40 .

Tension-type headache and hypertension phenotype: Myth or reality

Polina V. Alyabyeva¹, Olga V. Chastina¹, Natalya A. Shnyder^{1, 2},
Marina M. Petrova¹, Regina F. Nasyrova²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, 3, Bekhtereva str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation

✉ Алябьева Полина Викторовна, e-mail: Polina-Moscaleva@yandex.ru.

Abstract

Objective. This review article provides an analysis of studies focusing on the problem of comorbid tension-type headache (TTH) and hypertension (HT).

Key Points. A combination of headache and HT is common in clinical practice. The analysis of studies showed that 53.7% of hypertensive patients present with complaints of headache, and 30.7% of headache patients have HT in the anamnesis. The prevalence of HT is 1.9 times higher in TTH patients than in those with migraine. The results demonstrate the presence of two separate, but highly comorbid nosologies (HT and TTH) among study participants included in the review. Evaluation of research methodology showed that the discrepancies in the results may be explained by the differences in design and sample characteristics (degree and profile of HT; duration of HT and TTH). Patients with mild HT do not have direct associations between headache and increased blood pressure. Blood pressure values do not differ during, before, and after TTH paroxysm. HT is less prevalent in patients with episodic TTH compared with that in patients with chronic TTH.

Conclusion. The analysis of available studies suggests that TTH + HT phenotype is a frequent condition, but its real prevalence rates require further studies.

Keywords:	headache, tension-type headache, arterial hypertension, prevalence, nature of the process.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by grant for young scientists from Krasnoyarsk State Medical University (rector order No. 462 dated 12.07.2021).
For citation:	Alyabyeva P.V., Chastina O.V., Shnayder N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Tension-type headache and hypertension phenotype: Myth or reality. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):29–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-29-40 .

Введение

Интерес ученых и клиницистов к проблеме взаимосвязи головной боли (ГБ) и артериальной гипертонии (АГ) не угасает уже несколько десятилетий. Проведено множество исследований, однако цереброкardiaльный консенсус не достигнут. Коморбидность головной боли и АГ активно обсуждается неврологами и кардиологами [1]. Еще в 2003 г. при предыдущем (II) пересмотре Международной классификации головных болей (МКГБ) было установлено, что ГБ следует отнести к повышению артериального давления (АД), если АД повышается резко и значительно: систолическое АД (САД) – до 180 мм рт. ст. и выше; диастолическое АД (ДАД) – до 120 мм рт. ст. и выше [2]. В обновленном III издании МКГБ 2018 г. эти позиции сохранены без изменений [3]. С 2004 г. экспертами по ГБ рекомендовано внедрить их в клиническую практику [4]. Однако понятие о «гипертонической ГБ», к сожалению, все еще широко распространено среди практикующих врачей по различным причинам. В первую очередь, потому, что АГ – это эпифеномен (сопутствующий феномен) боли [5].

Проблема полиморбидности и полипрагмазии сегодня выходит на первый план. Персонализированный подход активно внедряется в клиническую практику. В связи с этим во врачебном обиходе все чаще слышен термин «фенотип», который подразумевает под собой параллельное течение двух заболеваний, этиологически не связанных друг с другом, однако существенно отягощающих течение друг друга.

В отношении ГБ и повышения АД трудности диагностики в большинстве случаев связаны с сочетанием АГ с головной болью напряжения (ГБН), так как именно этот тип первичной ГБ имеет клиническое сходство локализации и характера болевого синдрома с ГБ, связанной с нарушениями гомеостаза (к которой относится ГБ при АГ) [6]. Поэтому в данный обзор были включены только

работы, в которых так или иначе рассматривалась связь АГ именно с ГБН, представляющей наибольший клинический интерес. Проведенные ранее исследования были проанализированы и систематизированы, авторами предпринята попытка объяснить единство и противоречивость полученных результатов.

Цель: анализ исследований, посвященных изучению проблемы коморбидности ГБН и АГ. Для достижения цели проведен поиск публикаций на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed, Springer, Scopus, Web of Science, Clinicalkeys, Google Scholar, используя ключевые слова и их комбинации (ГБ, ГБН, АГ, частота встречаемости, характер течения) за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Основная часть

За последние годы растет число исследований, посвященных проблеме коморбидности ГБН и эссенциальной АГ. Однако дефиниция клинического фенотипа «ГБН + АГ» в настоящее время изучена недостаточно, в том числе его клинко-эпидемиологическая характеристика.

В результате проведенного нами поиска найдено и проанализировано 18 отечественных и зарубежных исследований, условно ранжированных по методологическому подходу к формированию выборок (табл. 1, 2), которые, в свою очередь, были разделены на подгруппы, основанные на относительно сходном дизайне.

Исследования частоты встречаемости фенотипа «ГБН + АГ»

В обзор включено 16 исследований, отражающих частоту встречаемости фенотипа «ГБН + АГ» (см. табл. 1), которые были условно подразделены на три подгруппы

в зависимости от методологии формирования выборок: популяционный скрининг (2 исследования) [7, 8]; исследование частоты встречаемости АГ у пациентов с ГБ (5 исследований) [9–13]; исследование частоты встречаемости ГБ у пациентов с АГ (8 исследований) [14–21].

Нами проанализировано два популяционных исследования, которые проведены в случайных выборках (жители небольшого города в Италии и общенациональное исследование в Китае) среди 5288 респондентов, не наблюдающихся у невролога и кардиолога. Возраст респондентов варьировал от 18 до 65 лет [8] (средний возраст – 43,38 лет). Частота встречаемости АГ варьировала от 22,1 до 40,5%, средняя частота встречаемости составила 23,1% (1224 чел.). Частота встречаемости ГБ варьировала от 21 до 57%, средний показатель составил 23% (1220 чел.). В обоих исследованиях взаимосвязи между ГБ и повышением АД не найдено.

В исследованиях, посвященные изучению частоты встречаемости АГ среди пациентов с ГБ, были включены 3566 пациентов с первичной ГБ. Объем выборок варьировал от 64 до 1486 пациентов в возрасте от 15 до 80 лет [10] (средний возраст – 39,38 лет). Частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБ варьировала от 8,4 до 47,2%, средний показатель составил 30,7%. Частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБН варьировала от 6,6 до 86,7%, средний показатель – 48,4%. Частота встречаемости АГ среди пациентов с мигренью варьировала от 7,3 до 39,9%, средний показатель – 26,1%. В целом частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБН была в 1,9 раза выше по сравнению с пациентами с мигренью.

В исследованиях, направленные на изучение частоты встречаемости ГБ среди пациентов с АГ, всего были включены 2997 пациентов с АГ. Объем выборок варьировал от 30 до 1763 пациентов с АГ. Возраст участников варьировал от 18 до 89 лет [14] (средний возраст – 52,36 лет). Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ варьировала от 8,7 до 87%, средний показатель составил 53,7%. Частота встречаемости ГБН среди пациентов с АГ варьировала от 6,6 до 86,7%, средний показатель – 48,4%. Частота встречаемости мигрени среди пациентов с АГ варьировала от 15 до 66,6%, средний показатель – 40,8%. В целом частота встречаемости ГБН среди пациентов с АГ была в 1,2 раза выше по сравнению с пациентами с мигренью.

Исследования особенностей течения фенотипа «ГБН + АГ»

Проанализировано 10 исследований (см. табл. 2), в которых, помимо изучения частоты встречаемости, обращалось внимание на взаимосвязь особенностей течения АГ на ГБ и, наоборот, особенностей течения ГБ на АГ. Условно исследования подобно рода, включенные в настоящий обзор, ранжированы нами на 4 подгруппы: взаимосвязь степени тяжести АГ и ГБ (3 исследования) [15, 16, 18]; взаимосвязь длительности анамнеза АГ и развития ГБ (5 исследований) [19, 20, 22–24]; взаимосвязь длительности анамнеза ГБН и развития АГ (2 исследования) [12, 13]; взаимосвязь профиля АД по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) с развитием ГБ (4 исследования) [15, 16, 19, 20].

Во всех проанализированных исследованиях, посвященных взаимосвязи степени АГ с развитием ГБ, включавших 1989 гипертоников, не было найдено прямой связи ГБ с повышением АД у пациентов с АГ 1-2-й степени.

Аналогичные результаты получены в исследованиях, изучающих взаимосвязь суточного профиля АД по данным СМАД с эпизодами ГБ, суммарно у 359 гипертоников.

Исследования, связанные с изучением взаимосвязи длительности АГ с развитием ГБ, включавшие 28650 гипертоников, показали противоречивые результаты в зависимости от методологического подхода и длительности анамнеза АГ.

В двух исследованиях, включавших 2969 пациентов с ГБ, изучалась взаимосвязь продолжительности анамнеза ГБН с развитием АГ. Показано, что частота встречаемости АГ выше среди пациентов с хронической ГБН (ХГБН), по сравнению с дебютом ГБН и эпизодической ГБН.

Обсуждение

Отсутствие взаимосвязи между отдельными нозологиями (АГ и ГБН) в популяционных исследованиях [7, 8] можно объяснить методологией формирования случайных выборок, субъективной оценкой ГБ по данным анкетирования и однократным измерением уровня АД на момент включения в исследование у респондентов, ранее не наблюдавшихся ни у невролога, ни у терапевта (врача общей практики). В то же время в исследованиях с более жесткими критериями включения/исключения пациентов, наблюдающихся у невролога и/или терапевта (врача общей практики), направленных на оценку частоты встречаемости ГБН среди пациентов с АГ [14–21] и, напротив, частоты встречаемости АГ среди пациентов с ГБ [9–13], продемонстрирована высокая коморбидность изучаемых нозологий.

Противоречивые, на первый взгляд, результаты исследований при более глубоком анализе лишь подтверждают существование клинического фенотипа «ГБН + АГ». Так, по результатам обзора подтверждено, что причинно-следственной связи нет: наличие ГБН не ведет к развитию АГ, а наличие гипертонической болезни – не причина возникновения ГБН. Но параллельное сосуществование этих патологий встречается крайне часто, так как ГБН – наиболее распространенная первичная ГБ, а повышенные цифры АД встречаются у трети населения. Протекая одновременно, проявления каждой самостоятельной патологии становятся более выраженными, в связи с чем может быть ошибочно установлена этиологическая связь. Такая коморбидность и является проявлением фенотипа.

Интересно, что коморбидность ГБН с АГ была в подавляющем большинстве проанализированных нами исследований выше, чем коморбидность мигрени с АГ [9–12, 19, 21]. Исследования, в которых показана равнозначная частота встречаемости ГБН и мигрени [13] или более высокая частота встречаемости мигрени по сравнению с ГБН у лиц с АГ [20], были одиночными, имели различный дизайн, в том числе с изначальным включением пациентов более молодого возраста.

В ряде исследований, где учитывалась степень АГ [15, 16, 18], не найдено взаимосвязи между повышением АД в пределах 1–2-й степени с развитием ГБ. Также в исследованиях, в которых проводился СМАД [15, 16, 19, 20] пациентам с АГ, не найдено непосредственной взаимосвязи приступа ГБН и эпизода повышения АД. Значения АД, зарегистрированные во время, до и после приступа ГБН, статистически значимо не отличались. Более того, максимальные значения АД могли регистрироваться в периоды и без ГБ.

Таблица 1. Исследования частоты встречаемости фенотипа «головная боль напряжения + артериальная гипертония»
Table 1. Studies of prevalence of tension-type headache + arterial hypertension phenotype

Автор Author	Год Year	Дизайн исследования Study design	Объем выборки Sample size	Цель Purpose	Тип ГБ Headache type	Результат % (абсолютное число) Result % (absolute number)	Заключение Conclusion
Mulesan M.L. et al. [7]	2006	Проспективное (опросник MIDAS + офисные измерения АД) Prospective (MIDAS questionnaire + office BP measurements)	301 человек: 126 мужчин, 175 женщин. Возраст: 43,16 ± 3,70 лет 301 people: 126 men, 175 women. Age: 43.16 ± 3.70 years	Оценка распространенности ГБ в общей выборке населения и ее взаимосвязи с высоким АД Assessments of headache prevalence in general population sample and its relationship with high blood pressure	Первичная Primary	Среди всех участников частота встречаемости: АГ – 40,5% (122 чел.); ГБ – 57% (171 чел.). Из них среди пациентов с АГ 58% (72 чел.); без АГ 55% (99 чел.). Prevalence among all participants: HT – 40.5% (n = 122); headache – 57% (n = 171). Of them: 58% (n = 72) among patients with HT and 55% (n = 99) among patients without HT.	Не обнаружена связь между повышенным АД и ГБ. No relationship was found between high BP and headache.
He M. et al. [8]	2015	Кросс-секционное (анкетирование + измерение АД) Cross-sectional (questionnaire + BP measurement)	4987 человек: 2532 мужчины, 2455 женщин. Возраст: 43,6 ± 12,8 лет 4987 people: 2532 men, 2455 women. Age: 43.6 ± 12.8 years	Оценка связи между первичными ГБ и повышенным АД Assessment of relationships between primary headache and increased BP	Первичная Primary	Среди всех участников частота встречаемости: АГ – 22,1% (1102 чел.) ГБ – 21% (1049 чел.) Prevalence among all participants: HT – 22.1% (n = 1102) headache – 21% (n = 1049)	Не обнаружена связь между повышенным АД и ГБ. No relationship was found between high BP and headache.
Grebe H.P. et al. [9]	2001	Ретроспективное (НД) Retrospective (ND)	64 истории болезни пациентов с ГБ: 9 мужчин, 55 женщин. Возраст: 42,9 ± 13,86 лет 64 case histories of patients with headache: 9 men, 55 women. Age: 42.9 ± 13.86 years	Анализ связи между ГБН, мигренью и АГ Analysis of relationships between TTH, migraine and hypertension	Первичная: 29 ГБН + 35 мигрень Primary: 29 TTH + 35 migraine	Частота встречаемости АГ среди пациентов – 35,9% (23 чел.), среди пациентов с ГБН – 44,8% (13 чел.), среди пациентов с мигренью – 28,5% (10 чел.) Prevalence of HT: 35.9% (n = 23) among all patients, 44.8% (n = 13) among patients with TTH, and 28.5% (n = 10) among patients with migraine	Наличие коморбидности между первичной ХГБ и АГ. Presence of comorbidity between primary headache and HT.
Jamal S. T. et al. [10]	2004	Кросс-секционное (НД) Cross-sectional (ND)	290 пациентов с ГБ и их истории болезни: 79 мужчин, 211 женщин. Возраст: 41 ± 13 лет 290 patients with headache and their case histories: 79 men, 211 women. Age: 41 ± 13 years old	Поиск корреляции между ГБ и высоким АД Search for a correlation between headache and high BP	Первичная: 179 ГБН + 34 мигрень + другие Primary: 179 TTH + 34 migraine + other	Частота встречаемости АГ среди всех пациентов: У 47,2% (137 чел.) – высокое САД, у 41% (119 чел.) – высокое ДАД. Уровень АД при ГБН был выше, чем при мигрени. У пациентов с ГБН в анамнезе обнаружена АГ, $p < 0,001$ Prevalence of HT among all patients: 47.2% (n = 137) with high systolic BP, 41% (n = 119) with high diastolic BP. The level of BP was higher in TTH than in migraine. Patients with TTH had a history of HT, $p < 0.001$	Корреляции между ГБ и подъемом АД не найдено. Показана ассоциация между ГБН и имеющейся в анамнезе АГ. No correlation was found between headache and BP elevation. An association was shown between TTH and a history of HT.

Prudenzano M.P. et al. [11]	2005	Проспективное (клиническое интервью + осмотр + измерение АД) Prospective (clinical interview + examination + BP measurement)	240 пациентов с ГБ: 59 мужчин, 181 женщина. Возраст: 38,28 ± 13,48 лет 240 patients with headache: 59 men 181 women. Age: 38.28 ± 13.48 years	Оценка частоты встречаемости АГ среди пациентов с мигренью и ГБ Assessment of HT prevalence among patients with migraine and TTH	Первичная: 45 ГБН + 195 мигрень Primary: 45 ТТН + 195 migraine	Частота встречаемости АГ среди всех пациентов: 33,8% (81 чел.), из них: среди пациентов с ГБН – 55,5% (25 чел.) среди пациентов с мигренью – 28,71% (56 чел.), $p < 0,01$ HT prevalence: 33.8% ($n = 81$) among all patients, 55.5% ($n = 25$) among patients with TTH, and 28.71% ($n = 56$) among patients with migraine, $p < 0,01$	Наибольшая частота встречаемости АГ обнаружена среди пациентов с ГБН. The highest prevalence of HT was found among patients with TTH.
Pietrini U. et al. [12]	2005	Проспективное (клиническое интервью + осмотр + измерение АД) Prospective (clinical interview + examination + BP measurement)	1486 пациентов с ГБ: 478 мужчин, 1008 женщин. Возраст: 36,1 ± 14,9 лет 1486 patients with headache: 478 men 1008 women. Age: 36.1 ± 14.9 years	Оценка частоты встречаемости АГ среди пациентов с ГБ Assessment of HT prevalence among patients with headache	Первичная: 199 ГБН + 842 мигрень + другие Primary: 199 ТТН + 842 migraine + other	Частота встречаемости АГ среди всех пациентов: 28% (416 чел.), среди пациентов с ГБН – 86,7% (173 чел.); среди пациентов с мигренью – 39,9% (336 чел.) HT prevalence: 28% ($n = 416$) among all patients, 86.7% ($n = 173$) among patients with TTH, and 39.9% ($n = 336$) among patients with migraine	Наибольшая частота встречаемости АГ обнаружена среди пациентов с ГБН (преимущественно с ХГБН). The highest prevalence of HT was found among patients with TTH (mainly with сТТН)
Gipponi S. et al. [13]	2010	Проспективное (клиническое интервью + анамнез по сопутствующим заболеваниям) Prospective (clinical interview + comorbidities anamnesis)	1483 пациента с ГБ: 360 мужчин, 1122 женщины. Возраст: 38,6 ± 14, лет 1483 patients with headache: 360 men 1122 women. Age: 38.6 ± 14 years	Выявление возможных факторов риска хронизации ГБ Identification of possible risk factors for headache chronization	Первичная: 166 ГБН + 1120 мигрень + 197 ХЕГБ: хроническая мигрень, ХГБН, злоупотребная ГБ Primary: 166 ТТН + 1120 migraine + 197 сDH: chronic migraine, сТТН, medication overuse headache	Частота встречаемости АГ среди всех пациентов: 8,4% (125 чел.), среди пациентов с ХЕГБ: 16,2% (32 чел.), среди пациентов с эпизодической ГБ: при ГБН – 6,6% (11 чел.); при мигрени – 7,3% (82 чел.), $p > 0,05$ HT prevalence: 8.4% ($n = 125$) among all patients, 16.2% ($n = 32$) among patients with сDH, 6.6% ($n = 11$) among patients with episodic DH, and 7.3% ($n = 82$) in patients with migraine, $p > 0.05$	Показана ассоциация хронической ГБ с АГ, но не причинно-следственная связь. An association, but not a causal relationship was found between chronic headache and HT.
Tomaszewski M. et al. [14]	2000	Проспективное (НД) Prospective (ND)	754 пациента с АГ: 308 мужчин, 446 женщин. Возраст: 58 лет 754 patients with HT: 308 men, 446 women. Age: 58 years old	Оценка частоты встречаемости ГБ и приема анальгетиков среди пациентов с АГ Assessment of prevalence of headache and analgesics use among patients with HT	НД ND	Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 82,9% (625 чел.); The prevalence of headache among patients with HT: 82.9% ($n = 625$)	Высокая частота встречаемости ГБ и приема анальгетиков среди пациентов с АГ. High prevalence of headache and analgesics use among patients with HT

Исследование частоты встречаемости ГБ у пациентов с АГ ($n_3 = 8$)
Study of headache prevalence in patients with HT ($n_3 = 8$)

Окончание табл. 1
End of table 1

Автор Author	Год Year	Дизайн исследования Study design	Объем выборки Sample size	Цель Purpose	Тип ГБ Headache type	Результат % (абсолютное число) Result % (absolute number)	Заключение Conclusion
Kruszewski P. et al. [15]	2000	Проспективное (дневник ГБ + СМАД) Prospective (headache diary + ABPM)	150 пациентов с АГ 1-2-й степени: 92 мужчины, 58 женщин. Возраст: 48 ± 10 лет 150 patients with HT degree 1-2: 92 men 58 women. Age: 48 ± 10 years old	Анализ связи ГБ у пациентов с АГ легкой и умеренной степени с одновременным повышением АД Analysis of relationships between headache in patients with mild and moderate HT with a simultaneous increase in BP	НД ND	Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 30% (45 чел.). The prevalence of headache among patients with HT: 30% (n = 45)	Возникновение ГБ у пациентов с АГ 1-2-й степени не связано с одновременным повышением цифр АД. The occurrence of headache in patients with HT degree 1-2 is not associated with a simultaneous increase in BP values
Gus M. et al. [16]	2001	Проспективное (интервью + дневник ГБ + СМАД) Prospective (interview + headache diary + ABPM)	76 пациентов с АГ 1 степени (НД) 76 patients with HT degree 1: (ND)	Анализ связи между эпизодами повышения АД и эпизодами ГБ Analysis of relationships between increased BP episode and headache episode	Первичная (в том числе ГБН) Primary (including TTH)	Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 33% (25 чел.). The prevalence of headache among patients with HT: 33% (n = 25)	Не обнаружено связи между возникновением ГБ и вариациями АД. No relationship was found between the occurrence of headache and BP variations
Парфенов В.А. и соавт. [17] Parfenov V.A. et al. [17]	2001	Проспективное (НД) Prospective (ND)	91 пациент с АГ (НД) 91 patients with HT: (ND)	НД ND	Первичная (ГБН, мигрень) Primary (TTH, migraine)	Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 83% (76 чел.). Из них: ГБН – 85% (65 чел.); мигрень – 15% (11 чел.). The prevalence of headache among patients with HT: 83% (n = 76). Of them: TTH – 85% (n = 65); migraine – 15% (n = 11)	НД ND
Fuchs F.D. et al. [18]	2003	Перекрытое (клиническое интервью + лабораторная диагностика + измерение АД) Prospective (clinical interview + laboratory diagnostics + BP measurement)	1763 пациента с АГ: 552 мужчины, 1211 женщин. Возраст: 51,3 ± 12,9 лет 1763 patients with HT: 552 men, 1211 women. Age: 51,3 ± 12,9 years	Анализ связи между повышением цифр АД от средних до высоких и развитием ГБ Analysis of relationships between an increase in BP values from moderate to high and headache development	НД ND	Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 51,3% (903 чел.). The prevalence of headache among patients with HT: 51,3% (n = 903)	Возникновение ГБ у пациентов с АГ средней и тяжелой степени не связано. The occurrence of headache in patients with moderate and severe HT is not associated
Мамедова З.Д. и соавт. [19] Mamedova Z.D. et al. [19]	2013	Проспективное (анамнез по ГБ + СМАД) Prospective (headache anamnesis + ABPM)	30 пациентов с АГ и/или гипертоническим кризом и ГБ: 12 мужчин, 18 женщин. Возраст: 64,3 ± 15,1 лет 30 patients with HT and/or hypertensive crisis with headache: 12 men, 18 women. Age: 64,3 ± 15,1 years	Изучение ГБ у пациентов с АГ и гипертоническим кризом Study of headache in patients with HT and hypertensive crisis	Первичная (приступ ГБН, мигрени) связанная с нарушением гомеостаза Primary (TTH, migraine)/secondary (headache attributed to abnormal homeostasis)	Частота встречаемости первичных ГБ среди пациентов с АГ и гипертоническим кризом: 87% (26 чел.). Из них: ГБН – 65% (17 чел.); мигрень – 35% (9 чел.). The prevalence of primary headache among patients with HT and hypertensive crisis: 87% (n = 26). Of them: TTH – 65% (n = 17); migraine – 35% (n = 9)	ГБ в период высокого АД это не только следствие повышения АД, но и возможный приступ первичной ГБ. (псевдогипертонический криз). Headache in the period of high BP is not only a consequence of an increase in BP, but also a possible primary headache attack (pseudohypertensive crisis)

Парфенов В.А. и соавт. [20] Parfenov V.A. et al. [20]	2018	<p>Перспективное (клиническое интервью + анкетирование по ГБ, тревоге, депрессии, когнитивным функциям, сну + СМАД)</p> <p>Prospective (clinical interview + questionnaire about headache anxiety, depression, cognition, sleep + ABPM)</p>	<p>103 пациента с АГ II стадии, 1-2-й степени, не получающие гипотензивную терапию: 46 мужчин, 57 женщин.</p> <p>Возраст: 53,6 ± 0,8 лет</p> <p>103 patients with HT stage II, degree 1-2, not receiving antihypertensive therapy: 46 men, 57 women.</p> <p>Age: 53.6 ± 0.8 years</p>	<p>Изучение наличия и выраженности жалоб (включая ГБ) у пациентов с АГ по сравнению с практически здоровыми лицами</p> <p>Study of the presence and severity of complaints (including headache) in patients with HT compared with apparently healthy individuals</p>	<p>Первичная (ГБН, мигрень) Primary (TTH, migraine)</p>	<p>Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: 8,7% (9 чел.)</p> <p>Из них: ХГБН – 33,4% (3 чел.); эпизодическая мигрень – 66,6% (6 чел.).</p> <p>The prevalence of headache among patients with HT: 8,7% (n = 9) Of them: episodic migraine – 66.6% (n = 6)</p>	<p>Большие среднего возраста с АГ на ранних этапах заболевания жалобы на ГБ преобладают редко. ГБ негативно влияет на общее самочувствие и повседневную активность.</p> <p>Middle-aged patients with HT rarely complain of headache in the early stages of disease. Headache negatively affects overall well-being and daily activities</p>
Токарь О.О. и соавт. [21] Tokar O.O. et al. [21]	2019	<p>Перспективное (НД)</p> <p>Prospective (ND)</p>	<p>30 пациентов с АГ I стадии с первичными ГБ: 7 мужчин, 23 женщины.</p> <p>Возраст: 38,97 ± 0,9 лет</p> <p>30 patients with HT stage I with primary headache: 7 men, 23 women.</p> <p>Age: 38.97 ± 0.9 years</p>	<p>Исследование состояния кровотока в артериальных сосудах шеи и головы</p> <p>Study of the state of blood flow in the arterial vessels of the neck and head</p>	<p>Первичная ГБ (ГБН и мигрень) Primary (TTH, migraine)</p>	<p>Частота встречаемости ГБ среди пациентов с АГ: ГБН – 53,3% (16 чел.); мигрень – 46,7 % (14 чел.).</p> <p>The prevalence of headache among patients with HT: TTH – 53.3% (n = 16); migraine – 46.7% (n = 14)</p>	<p>У пациентов с АГ и мигренью/ГБН снижены показатели кровотока в экстра- и интракраниальных артериях.</p> <p>Patients with HT and migraine/TTH have reduced blood flow in the extra- and intracranial arteries</p>

Примечание: АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ГБ – головная боль, ГБН – головная боль напряжения, НД – нет данных, СМАД – суточный мониторинг артериального давления, ХГБН – хроническая головная боль, ХГБН – хроническая головная боль напряжения, ХЕГБ – хроническая ежедневная головная боль.

Note: HT – hypertension, BP – blood pressure, TTH – tension-type headache, ND – no data, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, cTTH – chronic tension-type headache, cDN – chronic daily headache.

Таблица 2. Исследования особенностей течения фенотипа «головная боль напряжения + артериальная гипертония»
Table 2. Studies focusing on the characteristics of tension-type headache + arterial hypertension phenotype course

Автор Author	Год Year	Выборка Sample	Результат Result
Степень АГ ($n_4 = 3$) HT degree ($n_4 = 3$)			
Kruszewski P. et al. [15]	2000	150 пациентов с АГ 1-2-й степени 150 patients with HT degree 1-2	ГБ напрямую не связана с повышением АД в исследуемой группе пациентов с АГ 1-2-й степени Headache is not directly related to an increase in BP in the study group of patients with HT-degree 1-2
Gus M. et al. [16]	2001	76 пациентов с АГ 1-й степени 76 patients with HT degree 1	У пациентов с легкой АГ (1-й степени) нет связи между возникновением ГБ и вариациями уровня АД There is no relationship between the occurrence of headache and variations in BP levels in patients with mild HT (grade 1)
Fuchs F.D. et al. [18]	2003	1763 пациента с АГ, из них АГ от 2 до 3-й степени 21,4% (378 чел.) 1763 patients with HT including 21.4% ($n = 378$) with HT degree 2 to 3	Нет ассоциации между АГ 2-й степени и жалобой на ГБ There is no association between grade 2 HT and complaint of headache
Продолжительность АГ ($n_5 = 5$) HT duration ($n_5 = 5$)			
Hagen K. et al. [22]	2002	22685 человек 22685 people	У пациентов с САД 150 мм рт. ст. или выше риск возникновения немигренозной ГБ на 30% ниже (ОР = 0,7; 95% ДИ: 0,6-0,8) по сравнению с пациентами с САД ниже 140 мм рт. ст. Та же тенденция – для ДАД. Повышение АД связано со снижением риска немигренозной ГБ The risk of non-migraine headache is 30% lower (RR = 0.7; 95% CI: 0.6-0.8) in patients with systolic BP of 150 mm Hg or higher compared with patients with systolic BP below 140 mm Hg. The same trend is true for diastolic BP. An increase in BP is associated with a reduced risk of non-migraine headache
Tronvik E. et al. [23]	2011	5832 подростка 5832 teenagers	Повышение цифр САД и пульсового давления связано со снижением частоты встречаемости ГБН и общей повторяющейся ГБ ($p < 0,05$) Показана обратная зависимость повышенных цифр АД с развитием ГБ у подростков An increase in systolic BP and pulse pressure is associated with a decrease in the prevalence of TTH and total recurrent headache ($p < 0.05$) An inverse relationship between elevated BP and the development of headache in adolescents has been shown
Fagemaes C.F. et al. [24]	2015	22685 человек 22685 people	Повышение АД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением частоты встречаемости ГБ: САД – ОШ = 0,90; 95% ДИ: 0,87–0,93; $p < 0,001$; ДАД – ОШ 0,92; 95% ДИ 0,87–1,00; $p = 0,036$. Пульсового АД – ОШ 0,84; 95% ДИ 0,80–0,89; $p < 0,001$. Подтверждена обратная зависимость повышенных цифр АД с развитием ГБ An increase in BP by 10 mm Hg is associated with a decrease in the prevalence of headache: Systolic BP – OR = 0.90; 95% CI: 0.87–0.93; $p < 0.001$; diastolic BP – OR 0.92; 95% CI 0.87–1.00; $p = 0.036$. Pulse BP – OR 0.84; 95% CI 0.80–0.89; $p < 0.001$. An inverse relationship between elevated BP and the development of headache has been confirmed
Mamedova З.Д. и соавт. [19] Mamedova Z.D. et al. [19]	2013	30 пациентов с АГ и/или гипертоническими кризами и ГБ 30 patients with HT and/or hypertensive crises and headache	Частота встречаемости ГБН среди пациентов с АГ: 7% (2 чел.) – нечастая ЭГБН, 30% (9 чел.) – частая ЭГБН, 20% (6 чел.) – ХГБН. У пациентов с гипертоническими кризами (продолжительным течением АГ) ГБН встречается часто, преимущественно частые и хронические формы The prevalence of TTH among patients with HT: 7% ($n = 2$) – infrequent episodic TTH, 30% ($n = 9$) – frequent episodic TTH, and 20% ($n = 6$) – сТТН. In patients with hypertensive crises (prolonged HT), TTH is common and predominantly occurs in frequent and chronic forms

Парфенов В.А. и соавт. [20] Parfenov V.A. et al. [20]	2018	103 пациента с АГ 103 patients with HT	У 51% (53 чел.) пациентов диагноз АГ поставлен впервые, остальные, знали про наличие АГ, но не получили медикаментозного лечения в связи с отсутствием каких-либо жалоб. На ранних этапах АГ жалобы на ГБ встречаются реже The diagnosis of HT was made for the first time in 51% (n = 53) of patients, and the rest of patients knew about the presence of HT, but did not receive medical treatment due to the absence of any complaints. Complaints of headache are less common in the early stages of HT
Продолжительность ГБН (n _г = 2) Headache duration (n _г = 2)			
Pietrini U. et al. [12]	2005	1486 пациентов с ГБ 1486 patients with headache	Частота встречаемости АГ среди пациентов с ГБН: ХГБН – 55.3% (110 чел.), ЭГБН – 31.4% (63 чел.). Наибольшая частота встречаемости АГ показана среди пациентов с ГБН, особенно с ХГБН The prevalence of HT among patients with TTH: eTTH – 55.3% (n = 110), eTTH – 31.4% (n = 63). The highest prevalence of HT is shown among patients with TTH, especially those with cTTH
Giproni S. et al. [13]	2010	1483 пациента с ГБ 1483 patients with headache	Частота встречаемости АГ среди пациентов с ХЕГБ статистически значимо выше, чем среди пациентов с ЭГБ The prevalence of HT among patients with cDH is significantly higher than among patients with episodic headache
Профиль АГ по данным СМАД (n _г = 4) ABPM data-based HT profile (n _г = 4)			
Kruszewski P. et al. [15]	2000	150 пациентов с АГ 150 patients with HT	1. Значения АД в периоды с ГБ не были значительно выше, чем в периоды без ГБ. 2. Значения АД, непосредственно предшествовавшие ГБ, существенно не отличались от значений в начале ГБ. 3. У большинства гипертоников максимальное АД было зарегистрировано в периоды без ГБ 1. BP values during the periods of headache were not significantly higher than during the periods without headache. 2. BP values immediately preceding headache did not differ significantly from the values at the beginning of headache. 3. The maximum BP was registered during periods free of headache in the majority of hypertensive patients
Gus M. et al. [16]	2001	76 пациентов с АГ 76 patients with HT	Значения АД, зарегистрированные во время приступа ГБ, а также в часы до и после приступа, не отличались друг от друга BP values, recorded during headache attack and within the hours before and after attack, did not differ between each other
Мамедова З.Д. и соавт. [19] Mamedova Z.D. et al. [19]	2013	30 пациентов с АГ и/или гипертоническими кризами и ГБ 30 patients with HT and/or hypertensive crises and headache	У 93% пациентов ГБ отмечались не только в период гипертонического криза, но и при обычных значениях АД 93% of patients had headache not only during the period of hypertensive crisis, but also at normal BP values
Парфенов В.А. и соавт. [20] Parfenov V.A. et al. [20]	2018	103 пациента с АГ 103 patients with HT	Отсутствие связи ГБ и головокружения с подъемами АД No relationships of headache and dizziness with the rises in BP
<p>Примечание: АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ГБ – головная боль, ГБН – головная боль напряжения, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, СМАД – суточный мониторинг артериального давления, ХГБН – хроническая головная боль, ЭГБН – эпизодическая головная боль напряжения, ХЕГБ – хроническая ежедневная головная боль, ЭГБ – эпизодическая головная боль, eTTH – эпизодическая головная боль напряжения.</p> <p>Note: HT – hypertension, BP – blood pressure, TTH – tension-type headache, ND – no data, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, cTTH – chronic tension-type headache, eTTH – episodic tension-type headache, cDH – chronic daily headache.</p>			

Согласно действующей классификации ГБ от 2018 г. [3], появление ГБ в период высокого АД может относиться как к вторичной ГБ (ГБ, связанной с нарушением гомеостаза), так и представлять собой приступ первичной ГБ, который сопровождается дополнительным повышением АД – так называемый псевдогипертонический криз.

Отмечена важность учета длительности анамнеза АГ у пациентов с ГБН. Так, в ряде исследований [20, 22–24], где повышение АД было впервые выявленным, или исследование проводилось среди подростков и молодых людей, АГ не могла носить хронический характер, что объясняет обратные ассоциации, то есть показано защитное (протективное) действие АГ на развитие ГБ. Это можно объяснить феноменом «гипоалгезии, связанной с гипертонией» [25]. Однако со временем этот феномен претерпевает изменения как при хронизации АГ [26], так и при хронизации самой ГБ [27]. Этим можно объяснить несоответствие результатов исследований, проведенных в выборках, различающихся по возрасту пациентов и длительности АГ. Важен учет длительности анамнеза ГБН [12, 13]: частота встречаемости АГ у лиц с ХГБН была значительно выше, чем при эпизодических формах ГБН.

Проведенный анализ доступных отечественных и зарубежных исследований свидетельствует о сосуществовании у обследованных пациентов двух отдельных нозологий (АГ и ГБН) – их высокой коморбидности, что позволяет высказаться о реальности и высокой частоты встречаемости клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Поскольку проблема клинического фенотипа «ГБН + АГ» стоит на стыке интересов двух специальностей – неврологии и внутренних болезней, результаты проведенных исследований, изучающих частоту встречаемости рассматриваемого фенотипа, вариабельны и зависят от дизайна и общей характеристики выборки. В частности, в исследованиях, проводимых на базе неврологических клиник и клиник/кабинетов головной боли, клинический фенотип «ГБН + АГ» изучался в выборке пациентов, наблюдающихся у невролога по поводу ГБН и/или наблюдающихся по поводу ГБ в целом. Напротив, в клиниках внутренних болезней (терапевтические, кардиологические

отделения, поликлиники) рассматриваемый клинический фенотип изучался в выборке пациентов с АГ и/или у лиц с повышенным уровнем АД в рамках популяционного скрининга без учета давности анамнеза АГ, ГБ и характеристики лекарственных средств, которые могли выступать триггерами лекарственно-индуцированной ГБ.

Заключение

Проведенный нами анализ доступных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных исследованию клинического фенотипа «ГБН + АГ», свидетельствует о том, что при условии выполнения исследования неврологами показывается высокая коморбидность этих двух патологических состояний. В случае измерения АД у пациентов с ГБН ассоциации между уровнем давления при однократном измерении и по данным СМАД с приступом ГБ не найдено, что также подтверждает факт существования изучаемого фенотипа. При проведении исследований в общесоматической практике (клинике внутренних болезней) высока распространенность жалоб на ГБ (интерпретированных впоследствии как ГБН) среди пациентов с АГ, а также показано протективное действие повышенного АД на дальнейшее развитие ГБ и трансформация защитного механизма в патологический при хронизации этих состояний.

В целом большинство клинико-эпидемиологических исследований, посвященных поиску взаимосвязи ГБН и АГ, подтверждают актуальность проблемы изучаемого клинического фенотипа, который, возможно, имеет общие патогенетические механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция, недостаточность вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [28, 29], общие факторы риска, взаимоотягощение. Однако следует признать, что реальные показатели частоты встречаемости фенотипа «ГБН + АГ» в клинической практике нуждаются в уточнении, что объясняет необходимость проведения крупных исследований с единым дизайном, включая выбор шкал и опросников, и с учетом современных классификаций и критериев диагностики как ГБН [3], так и АГ [30], а также подходов к терапии [31].

Литература

- Arca K.N., Halker Singh R.B. The Hypertensive Headache: a Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019;23(5):30. DOI: 10.1007/s11916-019-0767-z.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia.* 2004;24(1):9–160. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Cortelli P., Grimaldi D., Guaraldi P., Pierangeli G. Headache and hypertension. *Neurol. Sci.* 2004;25(3):132–134. DOI: 10.1007/s10072-004-0271-y.
- Liman T., Siebert E., Endres M. Kopfschmerz und Bluthochdruck. Mythos und Evidenz. *Nervenarzt.* 2010;81(8):963–972. (In Germ.). DOI: 10.1007/s00115-010-2996-6.
- Петрова М.М., Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Коморбидность артериальной гипертонии и головной боли напряжения. *Кардиология.* 2020;60(10):132–140. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1363.
- Muiesan M.L., Padovani A., Salvetti M., Monteduro C., Poisa P., Bonzi B. et al. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press.* 2006;15(1):14–19. DOI: 10.1080/08037050500436089.
- He M., Yu S., Liu R., Yang X., Zhao G., Qiao X. et al. Elevated blood pressure and headache disorders in China—associations, under-treatment and implications for public health. *J. Headache Pain.* 2015;16:86. DOI: 10.1186/s10194-015-0570-0.
- Grebe H.P., Nunes J., Diogo-Sousa L. El papel de la hipertensión arterial en la comorbilidad de las cefaleas crónica. *Rev. Neurol.* 2001;33(2):119–122. (In Spain.). DOI: 10.33588/rn.3302.2001108.
- Jamal S.T., Sharma P.N., Ramadan F.A., Boshehri F.S. Headache and blood pressure in primary health care setting in Kuwait. *Saudi Med. J.* 2004;25(12):1849–1854.
- Prudenzano M.P., Monetti C., Merico L., Cardinali V., Genco S., Lamberti P. et al. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre. *J. Headache Pain.* 2005;6(4):220–222. DOI: 10.1007/s10194-005-0190-1.
- Pietrini U., De Luca M., De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurol. Scand.* 2005;112(4):259–264. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x.
- Gipponi S., Venturelli E., Rao R., Liberini P., Padovani A. Hypertension is a factor associated with chronic daily headache. *Neurol. Sci.* 2010;31(1):S171–173. DOI: 10.1007/s10072-010-0322-5.
- Tomaszewski M., Łacka B., Zukowska-Szczechowska E., Grzeszczak W., Gosek K. Ocena zależności pomiędzy występowaniem bólów głowy i stosowaniem leków przeciwbólowych a realizacją zaleceń terapeutycznych wśród chorych na nadciśnienie tętnicze. *Przegl Lek.* 2000;57(11):639–642.
- Kruszewski P., Bieniaszewski L., Neubauer J., Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2000;18(4):437–444. DOI: 10.1097/00004872-200018040-00013.

16. Gus M., Fuchs F.D., Pimentel M., Rosa D., Melo A.G., Moreira L.B. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2001;161(2):252–255. DOI: 10.1001/archinte.161.2.252.
17. Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева Н.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертонией. *Клиническая геронтология.* 2001;6(5):3–9.
18. Fuchs F.D., Gus M., Moreira L.B., Moreira W.D., Gonçalves S.C., Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17(11):787–790. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001621.
19. Мамедова З.Д., Фатеева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами. *Неврологический журнал.* 2013;2:28–31.
20. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):15–26. DOI: 10.26442/terarkh201890915-26.
21. Токарь О.О., Жмеренецкий К.В., Заднепровская В.В., Неврычева Е.В. Оценка экстракраниального и интракраниального артериального кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020;(1):28–36. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-1-28-36.
22. Hagen K., Stovner L.J., Vatten L., Holmen J., Zwart J.A., Bovim G. Blood pressure and risk of headache: A prospective study of 22 685 adults in Norway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;72(4):463–466. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.463.
23. Tronvik E., Zwart J.A., Hagen K., Dyb G., Holmen T.L., Stovner L.J. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *J. Headache Pain.* 2011;12(3):347–353. DOI: 10.1007/s10194-011-0304-x.
24. Fagernaes C.F., Heuch I., Zwart J.A., Winsvold B.S., Linde M., Hagen K. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur. J. Neurol.* 2015;22(1):156–162. DOI: 10.1111/ene.12547.
25. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension.* 1996;28(3):494–504. DOI: 10.1161/01.hyp.28.3.494.
26. Saccò M., Meschi M., Regolisti G., Detrenis S., Bianchi L., Bertorelli M. et al. The relationship between blood pressure and pain. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2013;15(8):600–605. DOI: 10.1111/jch.12145.
27. De la Coba P., Bruehl S., Garber J., Smith C.A., Walker L.S. Is resolution of chronic pain associated with changes in blood pressure-related hypoalgesia? *Ann. Behav. Med.* 2018;52(7):552–559. DOI: 10.1093/abm/kax021.
28. Finocchi C., Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol. Sci.* 2017;38(1):67–72. DOI: 10.1007/s10072-017-2893-x.
29. Shnayder N.A., Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shesternya P.A., Pozhilenkova E.A., Nasyrova R.F. The role of single-nucleotide variants of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* genes in the comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Molecules.* 2021;26(6):1556. DOI: 10.3390/molecules26061556.
30. James P.A., Oparil S., Carter B.L., Cushman W.C., Dennison-Himmelfarb C., Handler J. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507–520. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
31. Екушева Е.В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;(1):93–98. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98.

References

1. Arca K.N., Halker Singh R.B. The Hypertensive Headache: a Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2019;23(5):30. DOI: 10.1007/s11916-019-0767-z.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia.* 2004;24(1):9–160. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
4. Cortelli P., Grimaldi P., Guaraldi P., Pierangeli G. Headache and hypertension. *Neurol. Sci.* 2004;25(3):132–134. DOI: 10.1007/s10072-004-0271-y.
5. Liman T., Siebert E., Endres M. Kopfschmerz und Bluthochdruck. Mythos und Evidenz. *Nervenarzt.* 2010;81(8):963–972. (In Germ.). DOI: 10.1007/s00115-010-2996-6.
6. Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Kardiologiia.* 2020;60(10):132–140 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1363.
7. Muiresan M.L., Padovani A., Salvetti M., Monteduro C., Poisa P., Bonzi B. et al. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press.* 2006;15(1):14–19. DOI: 10.1080/08037050500436089.
8. He M., Yu S., Liu R., Yang X., Zhao G., Qiao X. et al. Elevated blood pressure and headache disorders in China—associations, under-treatment and implications for public health. *J. Headache Pain.* 2015;16:86. DOI: 10.1186/s10194-015-0570-0.
9. Grebe H.P., Nunes J., Diogo-Sousa L. El papel de la hipertensión arterial en la comorbilidad de las cefaleas crónica. *Rev. Neurol.* 2001;33(2):119–122. (In Spain.). DOI: 10.33588/rn.3302.2001108.
10. Jamal S.T., Sharma P.N., Ramadan F.A., Boshelri F.S. Headache and blood pressure in primary health care setting in Kuwait. *Saudi Med. J.* 2004;25(12):1849–1854.
11. Prudenzano M.P., Monetti C., Merico L., Cardinali V., Genco S., Lamberti P. et al. The comorbidity of migraine and hypertension. A study in a tertiary care headache centre. *J. Headache Pain.* 2005;6(4):220–222. DOI: 10.1007/s10194-005-0190-1.
12. Pietrini U., De Luca M., De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurol. Scand.* 2005;112(4):259–264. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x.
13. Gipponi S., Venturelli E., Rao R., Liberini P., Padovani A. Hypertension is a factor associated with chronic daily headache. *Neurol. Sci.* 2010;31(1):S171–173. DOI: 10.1007/s10072-010-0322-5.
14. Tomaszewski M., Łacka B., Zukowska-Szczecowska E., Grzeszczak W., Gosek K. Ocena zależności pomiędzy występowaniem bólów głowy i stosowaniem leków przeciwbólowych a realizacją zaleceń terapeutycznych wśród chorych na nadciśnienie tętnicze. *Przeegl Lek.* 2000;57(11):639–642.
15. Kruszewski P., Bieniaszewski L., Neubauer J., Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2000;18(4):437–444. DOI: 10.1097/00004872-200018040-00013.
16. Gus M., Fuchs F.D., Pimentel M., Rosa D., Melo A.G., Moreira L.B. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2001;161(2):252–255. DOI: 10.1001/archinte.161.2.252.
17. Parfenov V.A., Alekseev V.V., Shvareva N.S., Ryzhak A.A. Headache in patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology.* 2001;6(5):3–9. (In Russ.).
18. Fuchs F.D., Gus M., Moreira L.B., Moreira W.D., Gonçalves S.C., Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17(11):787–790. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001621.
19. Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Parfenov V.A. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crises. *Neurological Journal.* 2013;2:28–31. (In Russ.).
20. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleyva E.E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Ter. Akhr.* 2018;90(9):15–26. (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890915-26.
21. Tokar O.O., Zhmerenetsky K.V., Zadneprovskaya V.V., Nevrycheva E.V. Evaluation of extracranial and intracranial arterial circulation in young patients with arterial hypertension accompanied by migraine or tension-type headache. *Far Eastern Medical Journal.* 2020;(1):28–36 (In Russ.). DOI: 10.35177/1994-5191-2020-1-28-36.
22. Hagen K., Stovner L.J., Vatten L., Holmen J., Zwart J.A., Bovim G. Blood pressure and risk of headache: A prospective study of 22 685 adults in Norway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;72(4):463–466. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.463.
23. Tronvik E., Zwart J.A., Hagen K., Dyb G., Holmen T.L., Stovner L.J. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *J. Headache Pain.* 2011;12(3):347–353. DOI: 10.1007/s10194-011-0304-x.
24. Fagernaes C.F., Heuch I., Zwart J.A., Winsvold B.S., Linde M., Hagen K. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur. J. Neurol.* 2015;22(1):156–162. DOI: 10.1111/ene.12547.

25. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996;28(3):494–504. DOI: 10.1161/01.hyp.28.3.494.
26. Saccò M., Meschi M., Regolisti G., Detrenis S., Bianchi L., Bertorelli M. et al. The relationship between blood pressure and pain. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013;15(8):600–605. DOI: 10.1111/jch.12145.
27. De la Coba P., Bruehl S., Garber J., Smith C.A., Walker L.S. Is resolution of chronic pain associated with changes in blood pressure-related hypalgesia? *Ann. Behav. Med.* 2018;52(7):552–559. DOI: 10.1093/abm/kaX021.
28. Finocchi C., Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol. Sci.* 2017;38(1):67–72. DOI: 10.1007/s10072-017-2893-x.
29. Shnayder N.A., Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shesternya P.A., Pozhilenkova E.A., Nasyrova R.F. The Role of single-nucleotide variants of *NOS1*, *NOS2*, and *NOS3* genes in the comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Molecules*. 2021;26(6):1556. DOI: 10.3390/molecules26061556.
30. James P.A., Oparil S., Carter B.L., Cushman W.C., Dennison-Himmelfarb C., Handler J. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
31. Ekusheva E.V. Current approaches to therapy of chronic daily headache. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):93–98. (In Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2017-1-93-98.

Информация о вкладе авторов

Алябьева П.В. – сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка рукописи статьи, подготовка таблиц для статьи.

Частина О.В. – сбор полученных данных, подготовка рукописи статьи, подготовка таблиц для статьи.

Шнайдер Н.А. – разработка концепции и дизайна, доработка текста статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Петрова М.М. – определение направления работы, обсуждение текста статьи.

Насырова Р.Ф. – определение направления работы, обсуждение текста статьи.

Information on author contributions

Alyabyeva P.V. – data collection, data analysis, data interpretation, contribution to writing the manuscript, and preparation of tables for the article.

Chastina O.V. – data collection, contribution to writing the manuscript, and preparation of tables for the article.

Shnayder N.A. – development of study concept and design, revision of the manuscript, and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Petrova M.M. – contribution to study protocol and manuscript revision.

Nasyrova R.F. – contribution to study protocol and manuscript revision.

Сведения об авторах

Алябьева Полина Викторовна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8833-1052.

E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru.

Частина Ольга Владимировна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0997-9265.

E-mail: chastina2000@mail.ru.

Наталья Алексеевна Шнайдер, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2840-837X.

E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Марина Михайловна Петрова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

Регина Фаритовна Насырова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1874-9434.

E-mail: nreginaf77@gmail.com.

Information about the authors

Polina V. Alyabyeva, Postgraduate Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-8833-1052.

E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru.

Olga V. Chastina, Medical Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-0997-9265.

E-mail: chastina2000@mail.ru.

Natalya A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. ORCID 0000-0002-2840-837X.

E-mail: naschnaider@yandex.ru.

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Practice with Postgraduate Education Courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. ORCID 0000-0003-1874-9434.

E-mail: nreginaf77@gmail.com.

 **Polina V. Alyabyeva**, e-mail: Polina-Moscaleva@yandex.ru.

Received March 01, 2022

 **Алябьева Полина Викторовна**, e-mail: Polina-Moscaleva@yandex.ru

Поступила 01.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-41-48>
УДК: 616.12-008.313.2: 616.24-008.444

Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики

В.Е. Харац

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

Аннотация

Проблема ассоциации синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и кардиологической патологии, а именно фибрилляции предсердий (ФП), является достаточно актуальной и многоплановой. В настоящем обзоре представлены эпидемиологические аспекты СОАС и ФП, рассмотрены основные концепции предсердного аритмогенеза при СОАС, описаны возможности диагностических инструментов поиска СОАС применительно к условиям рутинной кардиологической практики.

Ключевые слова:	обструктивное апноэ сна (синдром), сердечно-сосудистая патология, фибрилляция предсердий, аритмогенез; скрининг, PAP-терапия.
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:	Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):41–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48 .

The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice

Vsevolod E. Kharats

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

Abstract

The problem of association between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiac pathology, namely, atrial fibrillation (AF) is quite relevant and multifaceted. This review presents the epidemiological aspects of OSAS and AF, discusses the main concepts of atrial arrhythmogenesis in OSAS, and describes the capabilities of diagnostic tools for searching for OSAS in the context of routine cardiological practice.

Keywords:	obstructive sleep apnea (syndrome), cardiovascular pathology, atrial fibrillation, arrhythmogenesis; remodeling, screening, PAP 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.
For citation:	Kharats V.E. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):41–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48 .

Харац Всеволод Евсеевич, e-mail: kharats@infarkta.net.

Актуальность проблемы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у кардиологической когорты пациентов

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является широко распространенным патологическим состоянием, характеризующимся повторяющимися эпизодами гипо- и апноэ во время сна. Связанные с этим фрагментация сна и хроническая перемежающаяся гипоксия, действуя через промежуточные механизмы, такие как активация симпатической нервной системы [1], окислительный стресс и системное воспаление, могут проявляться серьезными нейрорегуляторными и сердечно-сосудистыми симптомами [2, 3]. По оценкам глобальной распространенности ОАС на основе метаанализа, около 1 млрд взрослых в возрасте 30–69 лет во всем мире могут иметь ОАС. При этом число людей с ОАС от умеренной до тяжелой степени, которым обычно рекомендуется лечение, оценивается почти в 425 млн пациентов [4]. Россия входит в шестерку стран с самыми высокими расчетными показателями числа больных СОАС в мире [5]. В одной из немногих когортных работ российских авторов А. Хохриной и соавт. (2020) говорится о распространенности нарушения дыхания во сне у 18,1% Северо-Западной российской популяции [6]. Из-за многофакторных и социальных последствий ОАС связано с большим экономическим и социальным бременем. На основании отчета, демонстрирующего экономическое воздействие ОАС, в 2015 г. стоимость диагностики и лечения данной патологии в США составила 12,4 млрд долларов [7]. При этом расчетное бремя затрат, определяющееся недиагностированным ОАС, оценивается в 149,6 млрд долларов, 20% из которых связаны с повышенным риском ассоциированных заболеваний. Среди сопутствующей ОАС патологии сердечно-сосудистые заболевания занимают преобладающее положение. Данные нескольких крупных проспективных регистров показали, что СОАС – широко представленное состояние в кардиологических клиниках [8]. ОАС тесно связан с артериальной гипертензией [9], ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью [10], внезапной сердечной смертью [11] и всеми формами нарушения сердечного ритма [12]. Так, распространенность ранее диагностированного СОАС среди взрослого населения кардиологической клиники третьей ступени составила 21%, что выше, чем в общей популяции [13]. Исследование L.E. Costa и соавт. обнаружило высокую выявляемость ОАС (66%) в обследуемых кардиологических клиниках по сравнению с 13% пациентов с этим исходно верифицированным диагнозом [14]. Несмотря на явную и значимую связь между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, кардиологи реже диагностируют апноэ во сне, чем врачи других специальностей, а пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями зачастую не проходят скрининг на апноэ во сне [15].

Ассоциированность ОАС и фибрилляции предсердий

Связь между апноэ во сне и различными аритмическими синдромами является актуальной кардиологической проблемой [16]. При этом фибрилляция предсердий (ФП) как наиболее доминирующая аритмия, охватывающая почти 33,5 млн мировой популяции и сопряженная с целым рядом неблагоприятных исходов [17], выходит на передний план. Распространенность ОАС у пациентов с ФП составляет, по разным данным, 21–74% [18]. Не-

сколько базовых исследований подтвердили повышенную частоту ФП у пациентов с СОАС. Так, Sleep Heart Health Study, в котором сравнивались 228 пациентов с тяжелым СОАС и 338 пациентов без СОАС, показало, что ФП была у 4,8% пациентов с тяжелым СОАС и только у 0,9% пациентов без ОАС [19]. А. Gami и соавт. (2007) в ретроспективном исследовании с участием 3542 пациентов продемонстрировали, что ОАС является надежным и значимым предиктором развития ФП. Было отмечено, что ФП возникла у 4,3% пациентов с СОАС против 2,1% без апноэ сна, а кумулятивная вероятность ФП у людей в возрасте менее 65 лет с ОАС была значительно выше в сравнении с пациентами, не имеющими апноэ сна [20]. Аналогичные результаты показал метаобзор, включающий 9 исследований, проведенных в период с 2006 по 2017 гг. и объединивших 19837 человек. Вероятность ФП здесь была в два раза выше у пациентов с ОАС в сравнении с контрольной группой [21]. Недавно опубликованная работа L. Chen и соавт. (2022), в которой использовались инструменты менделевского генетического анализа, также подтверждает причинно-следственные связи генетически предсказуемого ОАС с более высоким риском ФП [25]. Показательными являются данные группы G. Tгааen и соавт. (2019), проспективно выполнивших скрининговую полисомнографию (ПСГ) у 579 пациентов с пароксизмальной ФП [26]. Диагноз ОАС был подтвержден у 479 (82,7%) пациентов, среди которых доля апноэ средней и тяжелой степеней составила 50%. Одно из последних больших ретроспективных исследований, включающее более полмиллиона человек и оценивающее влияние ОАС на частоту повторных госпитализаций и послеоперационной ФП у пациентов после кардиохирургических вмешательств, показало, что ФП развилась у 40,4% пациентов, имеющих ОАС, в то время как доля ФП у больных без этого диагноза составила 35,8% ($p < 0,001$) [22]. При этом наличие СОАС влияет на прогноз у пациентов с ФП. Так, пациенты с более тяжелой формой апноэ сна имеют более высокое бремя аритмий и тяжелое течение ФП [26]. По данным когортных исследований ORBIT-AF I и ORBIT-AF II, у 22760 пациентов с ФП ОАС является независимым фактором риска MACNE (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, периферическая эмболия) и особенно инсульта [23]. Согласно метаанализу 11 трайлов (1800 пациентов), риски послеоперационных осложнений в виде развития MACNE и впервые возникшей ФП у пациентов с ОАС после проведения кардиохирургических пособий были на 33,3 и 18,1% выше по сравнению с пациентами без сонного апноэ [24]. Это свидетельствует, что ОАС может представлять собой модифицируемый фактор, определяющий тяжесть симптомов при ФП и, соответственно, требующий коррекции [18].

Возможные механизмы аритмогенеза ФП при СОАС

Существует несколько гипотез, объясняющих патофизиологию сердечных аритмий, связанных с СОАС. Результирующая характеристика ОАС – это периодическое прерывание вентиляции из-за повторяющегося коллапса дыхательных путей, что приводит к эпизодам апноэ и гипопноэ. СОАС связан как с парасимпатической стимуляцией на ранних этапах апноэ, так и с симпатической стимуляцией в более поздних ее фазах: таким образом, могут быть запущены как «ваготонические», так и «адренергические» аритмии (рис. 1) [27, 28]. Гипоксия и гипер-

капния, воздействуя на периферические и центральные хеморецепторы в сонных артериях, вызывают акселерацию активности симпатической нервной системы. С другой стороны, повышение отрицательного внутригрудного давления, вызванного принудительным вдохом в ответ на обструкцию дыхательных путей, стимулирует блуждающий нерв, тогда как гипоксемия в условиях ОАС

повышает активность каротидного синуса. Все вместе это может вызвать временное усиление парасимпатической активности, увеличивая склонность к брадикардии и нарушениям проводимости. Другая гипотеза связывает усиление симпатической стимуляции, наблюдаемое при ОАС в более поздних фазах апноэ, с тахиаритмическим компонентом.

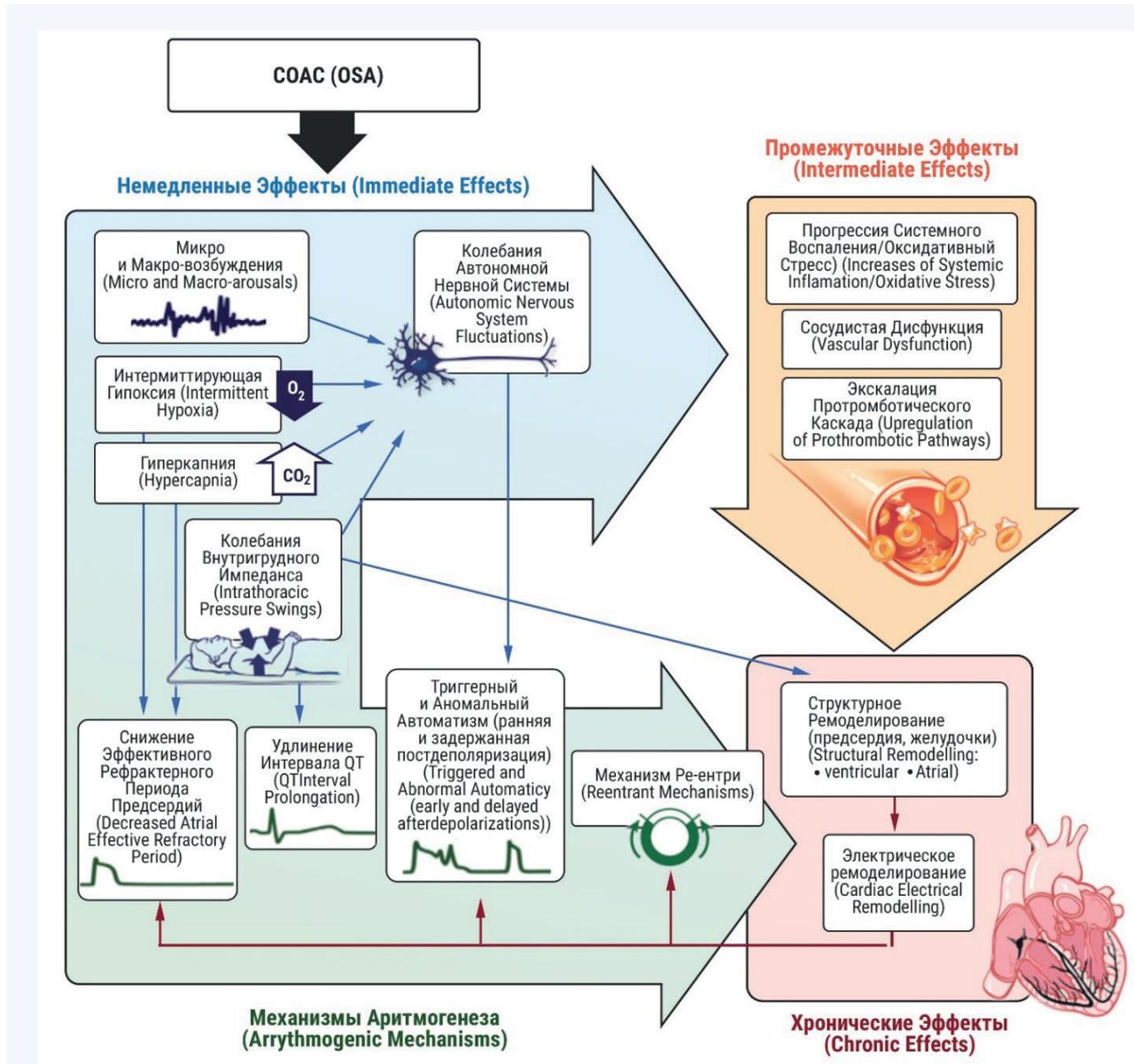


Рис. 1. Предполагаемые патофизиологические пути ОАС, предрасполагающие к сердечному аритмогенезу. Адаптировано: A. May et al., *Chest*. 2017; 151(1):225–241

Fig. 1. Suggested pathophysiological pathways of OSA that predispose to cardiac arrhythmogenesis. Adapted from: A. May, et al., *Chest*. 2017;151(1): 225–241

Возбуждение после приступов апноэ с восстановлением дыхания через корковые центры усиливает симпатическую активность и подавляет тонус блуждающего нерва, что приводит к заметному увеличению частоты сердечных сокращений [29]. ОАС связан с более высокими уровнями интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, которые, как полагают, провоцируют системный провоспалительный ответ, опосредован-

но связанный с окислительным стрессом и состоянием гиперкоагуляции. Все это может запускать процесс ремоделирования предсердий, приводящий к ФП [30]. Дополнительная гипотеза фокусируется на изменениях внутригрудного давления у лиц с ОАС. Неэффективное дыхание на фоне глоточной обструкции может привести к значительному сдвигу внутригрудного, а затем и внутрипредсердного давления, потенцирующего как

острую, так и хроническую (впоследствии) дилатацию предсердий с ремоделированием устьев легочных вен [31]. Более старой, но показательной иллюстрацией этого может служить работа M. Orban и соавт. (2008), выполнявших маневр Мюллера (форсированный вдох через закрытый рот и нос, чтобы создать существенное отрицательное давление в грудной клетке), моделируя ОАС у 24 здоровых молодых людей [32]. Было обнаружено, что объем левого предсердия заметно уменьшался, а конечно-систолический размер левого желудочка увеличивался со снижением фракции выброса во время пробы. После прекращения маневра наблюдалось компенсаторное увеличение кровотока, ударного объема, фракции выброса, превышающее исходный уровень. Исследователи предположили, что повторяющиеся колеба-

ния постнагрузки и объемов камер могут иметь значение для развития ФП. Кроме того, чрезмерно отрицательное внутригрудное давление передается на стенки предсердий и приводит к их растяжению. Повторяющееся растяжение может привести к дилатации предсердий и фиброзу, что, как известно, провоцирует ФП [33]. Было высказано предположение, что отрицательное давление в трахее во время эпизода обструкции также является сильным триггером ФП за счет укорочения предсердного эффективного рефрактерного периода, а также повышенной активности блуждающего нерва [34]. В моделях на животных Y. Iwasaki и соавт. (2014) обнаружили, что повторяющиеся эпизоды ОАС вызывают нарушения проводимости предсердий из-за прогрессирования фиброза и подавления синтеза коннексина (рис. 2).

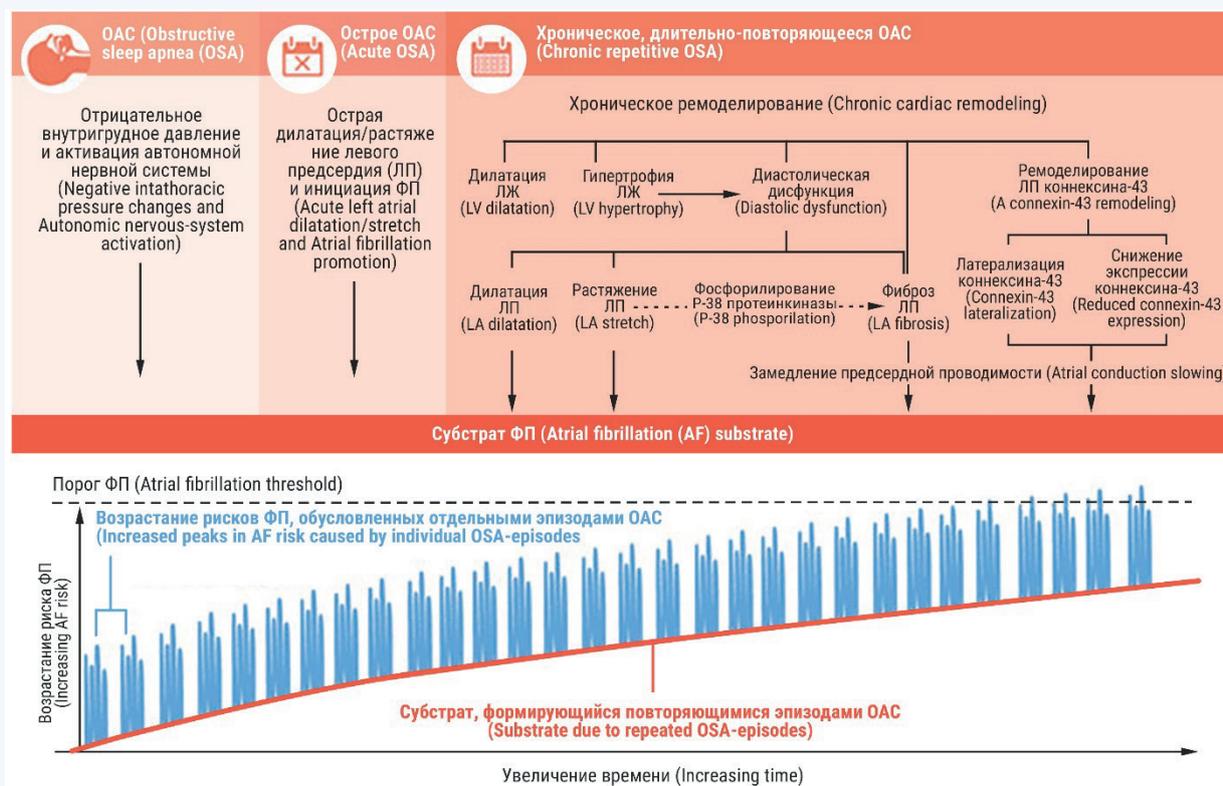


Рис. 2. Этиопатогенез ФП, индуцируемый и поддерживаемый механизмами ОАС. Адаптировано: Iwasaki Y. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(19):2013–2023

Fig. 2. Etiopathogenesis of atrial fibrillation induced and maintained by OSA mechanisms. Adapted from: Iwasaki, Y., et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(19):2013–23

Именно многократно повторяющиеся острые эпизоды десатурации, возникающие на постоянно ремоделирующемся миокарде, трансформируются из подпороговых в активные триггеры ФП [35]. Кроме того, острая гипоксемия и особенно последующая за ней гиперкапния также могут влиять на электрическую стабильность миокарда, являясь еще одним фактором, способствующим развитию ФП. Электроанатомическое картирование у пациентов, проходящих электрофизиологические исследования, показало связь ОАС с обширными низковольтажными областями, роторной активностью и фракционированными предсердными электрограммами. Эти феномены обычно являются триггерами ФП и локализируются вне системы

легочных вен [36]. Именно многократно повторяющиеся острые эпизоды десатурации, возникающие на постоянно ремоделирующемся миокарде, трансформируются из подпороговых в активные триггеры ФП [35].

Вопросы сомнологии в условиях рутинной кардиологической практики. Диагностические инструменты тестирования ОАС

На сегодняшний день диагностика и лечение СОАС у пациентов с ФП в стационаре требуют тесного междисциплинарного сотрудничества между кардиологами, электрофизиологами и сомнологами в рамках интегрированной модели лечения. N. Collop и соавт. (2008) выявили

высокую распространенность (77%) нарушений дыхания во сне у госпитализированных пациентов [37]. В другом исследовании, способствующем текущему пониманию больничной медицины сна, S. Kautz и соавт. (2014) раскрывают потенциальные преимущества раннего сомнологического вмешательства в кардиологической клинике [38]. Авторы диагностировали ОАС у стационарных кардиологических пациентов с использованием методов скрининга и портативной ПСГ с последующей инициацией терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (англ. Continuous Positive Airway Pressure – (C)PAP). Первичной целью была повторная госпитализация через 30 дней или посещение отделения неотложной помощи. Из 106 пациентов, прошедших клинический скрининг, у 79% было выявлено ОАС. Ни один из пациентов, соблюдающих PAP-режим в соответствии с рекомендациями, не был повторно госпитализирован за вышеозначенный период. Для сравнения, у пациентов, которые не использовали PAP или использовали его частично, частота повторных госпитализаций составила около 29,4%. Исследование предполагает, что у кардиологических пациентов с ОАС раннее вмешательство может снизить частоту повторных госпитализаций. В не теряющей актуальности работе K. Spurg и соавт. (2008) была предпринята попытка дать общую характеристику состояния проблемы апноэ сна у госпитализированных пациентов в США [39]. Использовалась национальная база 2004 г. (371000 выписных эпикризов из 439 больниц). Важным выводом этого исследования является осознание того, что среди госпитализированных пациентов с диагностированным ОАС только 5,8% получали PAP-терапию. Для сравнения, примерно 46–85% людей с ОАС соблюдают режим PAP-терапии в домашних условиях. Очевидный низкий уровень использования CPAP у стационарных пациентов может отражать тот факт, что у многих медицинских учреждений имеется дефицит специализированных ресурсов и нет четкой политики ведения пациентов с ОАС.

Существует ряд надежных и простых инструментов скрининга, которые можно легко применить во время опроса пациента, чтобы предсказать наличие СОАС с достаточной точностью [40]. Однако этот пул анкет практически не валидизирован в популяции пациентов с ФП, а отдельные работы, где они использовались, показали низкую специфичность этих методик. Дело в том, что пациенты с ФП обычно не соответствуют клиническому стереотипу СОАС, отраженному в анкетах: они редко сообщают о симптомах, связанных с апноэ сна, таких как дневная сонливость, меньше страдают ожирением, чаще имеют некритичную окружность шеи [41]. Так, в популяции с персистирующей ФП F. Albuquerque и соавт. (2012) обнаружили низкую распространенность чрезмерной дневной сонливости. Также не было выявлено значимой связи между оценкой широко используемого опросника сонливости Эпворта и тяжестью ОАС [42]. Известно, что дневная сонливость коррелирует с большей экспрессией провоспалительных биомаркеров и риском неблагоприятных сердечных событий. Видимо, при ФП этот механизм реализуется несколько иначе. Эти данные косвенно подтверждены последней работой M. Delesie и соавт. (2021), где при проспективном сравнении семи основных скрининговых опросников СОАС при ФП ни один из них не показал достаточную эффективность в качестве хорошего дискриминационного инструмента [43]. Как видится,

наибольший интерес для дальнейшего развития и использования при ФП представляют 3 опросника:

1. STOP-Bang – простой опросник из 8 пунктов, который был разработан и утвержден для скрининга ОАС у хирургических пациентов. Хотя это не подтверждено в популяции пациентов с ФП, P. Farrehi и соавт. (2015) показали, что среди пациентов, перенесших аблацию ФП, 79% имели высокий риск СОАС с использованием этого опросника, и у этих пациентов была значительно меньшая вероятность сохранения синусового ритма после аблации [44].

2. Берлинский опросник, состоящий из 3 категорий, связанных с риском развития апноэ во сне (например, храп, дневная сонливость, высокое артериальное давление или ожирение). Когда эта анкета использовалась в популяции пациентов с ФП, она продемонстрировала приемлемую чувствительность (86–100%), но переменную специфичность (30–89%) [45].

3. Шкала NoSAS – это относительно недавно валидизированный опросник, состоящий из пунктов, связанных с окружностью шеи, ожирением, возрастом, полом и наличием храпа. В отличие от других анкет NoSAS не требует дифференциации храпа и не включает сонливость как фактор риска, что, как говорилось выше, может быть полезно при скрининге пациентов с ФП [41].

Поскольку опрос на предмет клинических признаков апноэ сна и скрининговые анкеты имеют ограниченную ценность в качестве самостоятельного диагностического инструмента у пациентов с ФП, требуются дополнительные подходы для тестирования СОАС. Золотым стандартом диагностики и характеристики СОАС является ночная ПСГ в условиях стационара, позволяющая структурированно оценить все нарушения сна. Однако, несмотря на большой объем данных, полученных в ходе ПСГ, эта процедура проводится у меньшинства пациентов с ФП, являясь достаточно дорогостоящей, трудоемкой и требующей много времени [46]. Ночная компьютерная пульсоксиметрия может служить методом скрининга нарушений оксигенации в группе кардиологических больных с большой претестовой вероятностью ОАС. В работе D. Linz и соавт. (2018) ночная компьютерная пульсоксиметрия, благодаря новому алгоритму выявления ОАС, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в диагностике среднетяжелого или тяжелого ОАС в популяции пациентов с ФП [47]. Это исследование предполагает, что широко доступная и недорогая НКП может использоваться для рутинного скрининга ОАС в стандартном клиническом обследовании пациентов с ФП. Другой, более информативной и общепринятой альтернативой для мониторинга ОАС является кардиореспираторная полиграфия (КРПГ). В устройствах КРПГ используются те же дыхательные каналы (носовая канюля, дыхательные пояса и оксиметрический мониторинг), что и в ПСГ [48], поэтому выявление апноэ и гипопноэ для определения тяжести ОАС, а также дифференциация обструктивного и центрального апноэ с помощью КРПГ и ПСГ идентично. Ряд рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал сопоставимые результаты для пациентов с ФП, получавших лечение под контролем ПСГ и с использованием КРПГ, с хорошей диагностической точностью [49]. Конечно, эти исследования, как правило, проводились у пациентов с преобладающим ОАС и небольшим количеством сопутствующих заболеваний, поэтому точная чувствительность и специфичность устройств КРПГ у пациентов

с ФП пока не ясна. При обычной амбулаторной практике тестирования ОАС риск апноэ оценивается только один раз, когда пациенты с ФП обращаются в лечебное учреждение. Тем не менее, ОАС может демонстрировать высокую изменчивость от посещения к посещению. Тестирование в стационаре в этом случае имеет преимущество, так как позволяет проводить повторные скрининги, особенно при высоком клиническом подозрении на ОАС [50]. Еще одним достаточно точным методом диагностики ОАС в клинической кардиологической практике является технология тонометрии периферических артерий (Watch-PAT). Она основана на анализе амплитуды и частоты тонального сигнала периферических артерий, насыщения кислородом и актиографии [51]. Датчик периферического сосудистого тонуса отслеживает изменения тонуса сосудов на кончике пальца и соотносит их с переходящими эпизодами вазоконстрикции и увеличением частоты пульса, связанными с симпатической активацией, которая обычно завершает респираторные события [52]. Алгоритм Watch-PAT обнаруживает респираторные события (апноэ/гипопноэ), состояние сна/бодрствования и определяет стадии сна. Продemonстрировано, что параметры дыхания и тяжести апноэ сна, определенные с помощью Watch-PAT, хорошо коррелируют с данными ПСГ. R. Tauman и соавт. (2020) оценили ценность этой методики у пациентов с ФП и резюмировали, что Watch-PAT может выявлять эпизоды апноэ во сне у пациентов с ночными эпизодами ФП и без них с точностью, аналогичной в общей популяции, т. е. достаточно высокой [53]. К этим же выводам пришла в своем многоцентровом исследовании и группа T. Kasai и соавт. (2020), валидирующих технологию Watch-PAT с референсом в виде ПСГ на японской популяции пациентов, часть из которых имела ФП [54]. Это свидетельствует, что Watch-PAT как простое в применении и минимально дискомфортное устройство может использоваться для тестирования ОАС в кардиологической практике у пациентов с ФП. Однако непосредственно связана со спецификой кардиологических стационаров методика регистрации ОАС с помощью датчика транс-

ракального импеданса имплантированных электрокардиостимуляторов (ЭКС) [55]. Трансторакальный импеданс позволяет отслеживать колебания дыхательного объема, возникающие при респираторных нарушениях во сне, что реализовалось в алгоритмах дискриминации сонного апноэ ЭКС. Диагностическая ценность этих устройств была продемонстрирована в исследовании DREAM [56]. У пациентов с имплантированными ЭКС сравнивалась оценка респираторных нарушений, полученная с помощью ПСГ и диагностического алгоритма, присутствующего в стимуляторе. Результаты показали высокую выявляемость ОАС методом трансторакального импеданса с хорошей чувствительностью и специфичностью (88,9 и 84,6% соответственно) работы алгоритма диагностики апноэ сна ЭКС [56]. D. Linz и соавт. (2019), а впоследствии и другие авторы, использовали этот алгоритм ЭКС, чтобы показать значительную изменчивость тяжести ОАС, ее связь с риском развития ФП у одного и того же пациента в разные периоды времени [57, 58].

Заключение

На сегодняшний день ОАС является важным, но часто игнорируемым фактором риска развития и прогрессирования ФП, негативно влияя на эффективность фармакологической и аблационной терапии. Вероятные аспекты этого влияния многогранны и реализуются посредством механистических, провоспалительных и нейрогуморальных механизмов. Возможность персонализированного фенотипического подхода к лечению ФП предполагает использовать все имеющиеся в арсенале клиники инструменты как скрининга, так и углубленной диагностики СОАС. Необходим междисциплинарный подход (кардиолог, сомнолог) или (в свете последних тенденций) врач-кардиолог, обладающий сомнологическими компетенциями. Задачей дальнейших исследований является валидизация имеющихся, а также разработка новых методов скрининга СОАС при ФП. Все это может привести к изменению парадигмы того, как мы практикуем и рассматриваем медицину сна у пациентов с ФП.

Литература / References

1. Tamisier R., Pépin J., Rémy J., Baguet J., Taylor J., Weisset J. et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur. Respir. J.* 2011;37(1):119–128. DOI: 10.1183/09031936.00204209.
2. Redline S., Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1993;72(1):20–21,24–26.
3. Malhotra A., Orr J., Owens R. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: Where next? *Lancet Respir. Med.* 2015;3(5):397–403. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00051-X.
4. Berry R., Budhiraja R., Gottlieb D., Gozal D., Iber C., Kapur V. et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J. Clin. Sleep Med.* 2012;8(5):597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
5. Benjafield A., Ayas N., Eastwood P., Heinzer R., Ip M., Morrell M. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019;7(8):687–698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
6. Khokhrina A., Andreeva E., Degryse J. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHSleep study. *Chron. Respir. Dis.* 2020;17:1479973120928103. DOI: 10.1177/1479973120928103.
7. Hidden health crisis costing America billions. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2016. URL: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>
8. Tietjens J., Claman D., Kezirian E., De Marco T., Mirzayan A., Sadroonri B. et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(1):e010440. DOI: 10.1161/JAHA.118.010440.
9. Guillot M., Sforza E., Achour-Crawford E., Maudoux D., Saint-Martin M., Barthélémy J.C. et al. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep Med.* 2013;14(9):838–842. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.05.002.
10. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122(4):352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
11. Gami A., Olson E., Shen W., Scott R., Ballman K., Hodge D. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(7):610–616. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
12. Acharya R., Basnet S., Tharu B., Koirala A., Dhital R., Shrestha P. et al. Obstructive sleep apnea: Risk factor for arrhythmias, conduction disorders, and cardiac arrest. *Cureus.* 2020;12(8):e9992. DOI: 10.7759/cureus.9992.
13. Oh M.S., Bliwise D.L., Smith A.L., Collop N.A., Quyyumi A.A., Dedhia R.C. Obstructive sleep apnea, sleep symptoms, and their association with cardiovascular disease. *Laryngoscope.* 2020;130(6):1595–1602. DOI: 10.1002/lary.28293.
14. Costa L.E., Uchôa C.H., Harmon R.R., Bortolotto L.A., Lorenzi-Filho G., Drager L.F. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101:1288–1292. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307276.

15. Namen A.M., Dunagan D.P., Fleischer A., Tillett J., Barnett M., McCall W.V. Increased physician reported sleep apnea: the National Ambulatory Medical Care Survey. *Chest*. 2002;121(6):1741–1747. DOI: 10.1378/chest.121.6.1741.
16. Patel N., Donahue C., Shenoy A., Patel A., El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int. J. Cardiol.* 2017;228:967–970. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.137.
17. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M., Callaway C., Carson A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
18. Linz D., McEvoy R., Cowie M., Somers V., Nattel S., Lévy P. et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):532–540. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095.
19. Mehra R., Benjamin E., Shahar E., Gottlieb D., Nawabit R., Kirchner H.L. et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(8):910–916. DOI: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
20. Gami A., Hodge D., Herges R., Olson E., Nykodym J., Kara T. et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(5):565–571. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
21. Youssef I., Kamran H., Yacoub M., Patel N., Goulbourne C., Kumar S. et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J. Sleep Disord. Ther.* 2018;7(1):282. DOI: 10.4172/2167-0277.1000282.
22. Feng T., White R., Ma X., Askin G., Pryor K.O. The effect of obstructive sleep apnea on readmissions and atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Clin. Anesth.* 2019;56:17–23. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.01.011.
23. Dalggaard F., North R., Pieper K., Fonarow G., Kowey P., Gersh B. et al. Risk of major cardiovascular and neurologic events with obstructive sleep apnea among patients with atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2020;223:65–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.01.001.
24. Nagappa M., Ho G., Patra J., Wong J., Singh M., Kaw R. et al. Post-operative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Anesth. Analg.* 2017;125(6):2030–2037. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002558.
25. Chen L., Sun X., He Y., Lu Y., Zheng L. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Insights from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med. Genomics.* 2022;15(1):28. DOI: 10.1186/s12920-022-01180-5.
26. Traaen G., Øverland B., Aakerøy L., Hunt T., Bendz C., Sande L. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019;26:100447. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100447.
27. Di Fusco S., Pignalberi C., Santini L., Colivicchi F., Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: Physiopathologic link and clinical implications. *J. Interv. Card. Electrophys.* 2020;57(3):387–397. DOI: 10.1007/s10840-020-00707-z.
28. May A., Van Wagoner D., Mehra R. OSA and cardiac arrhythmogenesis mechanistic insights. *Chest*. 2017;151(1):225–241. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.014.
29. Bayram N., Çiftçi B., Güven F., Bayram H., Diker H.E., Durmaz T. et al. Prevalence of cardiac arrhythmia in obstructive sleep apnea syndrome. *Turk. J. Med. Sci.* 2010;40(6):843–850. DOI: 10.3906/sag-0910-355.
30. Wagoner V. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008;52(4):306–313. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817f9398.
31. Javaheri S., Barbe F., Rodriguez F., Dempsey J., Khayat R., Javaheri S. et al. Sleep apnea: Types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(7):841–858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
32. Orban M., Bruce C., Pressman G., Leinveber P., Corral A., Korinek J. et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008;102(11):1557–1561. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.050.
33. Valenza M., Baranchuk A., Valenza G., Casaubon T., Martin J., Healey J. Prevalence of risk factors for atrial fibrillation and stroke among 1210 patients with sleep disordered breathing. *Int. J. Cardiol.* 2014;174(1):73–76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.156.
34. Linz D., Schotten U., Neuberger H., Böhm M., Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm.* 2011;89(19):1436–1443. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.053.
35. Iwasaki Y., Kato T., Xiong F., Shi Y., Naud P., Maguy A. et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(19):2013–2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.077.
36. Anter E., Di Biase L., Valdes F., Gianni C., Mohanty S., Tschabrunn C. et al. Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017;10(11):e005407. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005407.
37. Goring K., Collop N. Sleep disordered breathing in hospitalized patients. *J. Clin. Sleep Med.* 2008;4(2):105–110.
38. Kauta S., Keenan B., Goldberg L., Schwab R. Diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in hospitalized cardiac patients: A reduction in 30-day hospital readmission rates. *J. Clin. Sleep Med.* 2014;10(10):1051–1059. DOI: 10.5664/jcsm.4096.
39. Spurr K., Graven M., Gilbert R. Prevalence of unspecified sleep apnea and the use of continuous positive airway pressure in hospitalized patients, 2004 national hospital discharge survey. *Sleep Breath.* 2008;12(3):229–234. DOI: 10.1007/s11325-007-0166-2.
40. Linz B., Hertel J., Hendriks J., Saljic A., Dobrev D., Baumert M. et al. Sleep apnea and atrial fibrillation: challenges in clinical and translational research. *J. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2022;20(2):101–109. DOI: 10.1080/14779072.2022.2036606.
41. Kadhim K., Middeldorp M., Elliott A., Jones D., Hendriks J., Gallagher C. et al. Self-reported daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation: SNOozE-AF. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(11):1457–1464. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.07.627.
42. Albuquerque F., Calvin A., Kuniyoshi F., Konecny T., Lopez F., Pressman G. et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with AF. *Chest*. 2012;141(4):967–973. DOI: 10.1378/chest.11-0975.
43. Delesie M., Knaepen L., Hendrickx B., Huygen L., Verbraecken J., Weytjens K. et al. The value of screening questionnaires/scoring scales for obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2021;114(11):737–747. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.08.002.
44. Farrehi P., O'Brien L., Bas H., Baser K., Jongnarangsin K., Latchamsetty R. et al. Occult obstructive sleep apnea and clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2015;43(3):279–286. DOI: 10.1007/s10840-015-0014-4.
45. Tang R., Dong J., Liu X., Kang J., Ding S., Wang L. et al. Obstructive sleep apnoea risk profile and the risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace*. 2009;11(1):100–105. DOI: 10.1093/europace/eun315.
46. Desteghe L., Hendriks J., Heidbuchel H., Potpara T., Lee G., Linz D. Obstructive sleep apnoea testing and management in atrial fibrillation patients: A joint survey by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the Association of Cardiovascular Nurses and Allied Professions (ACNAP). *Europace*. 2021;23(10):1677–1684. DOI: 10.1093/europace/euab109.
47. Linz D., Kadhim K., Brooks A.G., Elliott A.D., Hendriks J.M.L., Lau D.H. et al. Diagnostic accuracy of overnight oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in atrial fibrillation patients. *Int. J. Cardiol.* 2018;272:155–161. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.124.47.
48. Blackman A., McGregor C., Dales R., Driver H., Dumov I., Fleming J. et al. Canadian Sleep Society/Canadian Thoracic Society position paper on the use of portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea/hypopnea in adults. *Can. Respir. J.* 2010;17(5):229–232. DOI: 10.1155/2010/923718.
49. Chai-Coetzer C., Antic N., Hamilton G., McArdle N., Wong K., Yee B. et al. Physician decision making and clinical outcomes with laboratory polysomnography or limited-channel sleep studies for obstructive sleep apnea: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2017;166(5):332–340. DOI: 10.7326/M16-1301.
50. Linz D., Baumert M., Desteghe L., Kadhim K., Vernoooy K., Kalman J. et al. Nightly sleep apnea severity in patients with atrial fibrillation: Potential applications of long-term sleep apnea monitoring. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019;24:100424. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100424.
51. Bar A., Pillar G., Dvir I., Sheffy J., Schnall R., Lavie P. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest*. 2003;123(3):695–703. DOI: 10.1378/chest.123.3.695.
52. Pillar G., Bar A., Betito M., Schnall R., Dvir I., Sheffy J. et al. An automatic ambulatory device for detection of AASM defined arousals from sleep: The WP100. *Sleep Med.* 2003;4(3):207–212. DOI: 10.1016/s1389-9457(02)00254-x.
53. Tauman R., Berall M., Berry R., Etzioni T., Shrater N., Hwang D. et al. Watch-PAT is useful in the diagnosis of sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Nat. Sci. Sleep.* 2020;12:1115–1121. DOI: 10.2147/NSS.S278752.

54. Kasai T., Takata Y., Yoshihisa A., Takeishi Y., Chin K., Ando S. et al. Comparison of the Apnea-Hypopnea Index Determined by a Peripheral Arterial Tonometry-Based Device With That Determined by Polysomnography-Results From a Multicenter Study. *Circ. Rep.* 2020;2(11):674–681. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0097.
55. Defaye P., Pépin J., Poezevara Y., Mabo P., Murgatroyd F., Lévy P. et al. Automatic recognition of abnormal respiratory events during sleep by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004;15(9):1034–1040. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.04030.x.
56. Defaye P., De la Cruz I., Martí J., Villuendas R., Bru P., Sénéchal J. et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):842–848. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.02.011.
57. Linz D., Brooks A., Elliott A., Nalliah C., Hendriks J., Middeldorp M. et al. Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation: the VARIOS-AF study. *JACC Clin. Electrophys.* 2019;5(6):692–701. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.03.005.
58. Chen R., Chen K., Dai Y., Zhang S. The variability and burden of severe sleep apnea and the relationship with atrial fibrillation occurrence: Analysis of pacemaker-detected sleep apnea. *Sleep Breath.* 2022;26(1):307–313. DOI: 10.1007/s11325-021-02385-1.

Сведения об авторе

Харац Всеволод Евсеевич, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции; старший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6297-7859.

E-mail: kharats@infarkta.net.

 **Харац Всеволод Евсеевич**, e-mail: kharats@infarkta.net.

Information about the author

Vsevolod E. Kharats, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgical Treatment of Complex Arrhythmias and Cardiac Pacing; Senior Research Scientist, Department of Cardiac Arrhythmias, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6297-7859.

E-mail: kharats@infarkta.net.

 **Vsevolod E. Kharats**, e-mail: kharats@infarkta.net.

Поступила 13.05.2022

Received May 13, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-49-55>
УДК: 616.127-005.8-06:616.89-008.42

Делирий у больного инфарктом миокарда

О.О. Пантелеев, В.В. Рябов

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

Аннотация

Делирий является предиктором неблагоприятного исхода как при инфаркте миокарда (ИМ), так и при других нозологиях. Несмотря на рост интереса к данной проблеме, эффективных способов прогнозирования, профилактики и лечения делирия не найдено. Данный обзор литературы освещает актуальные представления об этиологии, патогенезе делирия, подходах к профилактике и лечению, особенностях делирия у больных ИМ, содержит анализ проведенных клинических исследований и метаанализов с выявлением причин их неудач и поиском перспективных направлений для дальнейших исследований этого синдрома.

Ключевые слова:	делирий, патогенез, инфаркт миокарда.
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:	Пантелеев О.О., Рябов В.В. Делирий у больного инфарктом миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):49–55. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-49-55 .

Delirium in a patient with myocardial infarction

Oleg O. Panteleev, Vyacheslav V. Ryabov

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

Abstract

Delirium is a predictor of poor outcome in both myocardial infarction and other nosologies. Despite the growing interest in this problem, no effective methods for prediction, prevention, and treatment of delirium have been found. This literature review highlights the current ideas about delirium etiology, pathogenesis, approaches to prevention and treatment, and features of delirium in patients with myocardial infarction. The review presents the analysis of clinical trials and meta-analyses with the identification of causes for clinical trials failures and the search for future promising directions of research focusing on this syndrome.

Keywords:	delirium, pathogenesis, myocardial infarction.
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:	Panteleev O.O., Ryabov V.V. Delirium in a patient with myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):49–55. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-49-55 .

Введение

В последние годы отмечается неуклонное улучшение показателей выживаемости больных инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Данная тенденция объясняется прогрессом в исследованиях, направленных на поиск способов улучшения сердечной, легочной и почечной дисфункции. Делирий как внешнее проявление острой дисфункции головного мозга (ГМ) является предиктором более высокого риска летального исхода [2]. С учетом потенциальной обратимости делирия исследования, направленные на уточнение механизмов развития делирия, разработку этиопатогенетических методов профилактики и лечения, очень актуальны. Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) делирия касаются изучения этого состояния у больных общетерапевтического и хирургического профиля. Исследования ИМ-ассоциированного делирия немногочисленны и в основном сосредоточены на пациентах, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Увеличение из-за демографических изменений доли пожилых людей в будущем способно привести к большому количеству пожилых пациентов с ИМ. В перспективе это может привести к росту встречаемости делирия. Несмотря на возрастающее количество исследований делирия, проблема по-прежнему далека от решения.

Цель данного обзора литературы: систематизация актуальных данных о делирии, выявление причин неудач проведенных ранее РКИ, поиск перспективных направлений дальнейших исследований делирия с целью изменения клинической практики и улучшения исходов заболевания у этой группы больных.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз eLibrary, Pubmed и Scopus по ключевым словам «delirium», «делирий», «myocardial infarction», «инфаркт миокарда», годы поиска – 2016–2021 гг.

Дефиниция и диагностика

Несмотря на то, что делирий известен с античных времен, долгое время не существовало единого определения данного синдрома. Опубликованный в начале 2020 г. консенсус экспертов десяти научных сообществ по обновленной номенклатуре делирия и острой энцефалопатии поставил точку в этом вопросе [3]. В соответствии с данной номенклатурой делирий определяется комбинацией характеристик, описанных в DSM-5. В DSM-5 унифицирован термин «делирий», исключено употребление других его названий, ключевыми для диагностики делирия моментами стали снижение внимания и/или возбуждение. Были выделены 3 формы делирия: гипоактивный, гиперактивный и смешанный делирий.

В клинической практике наиболее распространенными признаками и симптомами, которые идентифицированы в DSM-5, являются следующие: нарушение внимания (97%), долгосрочное (89%) и кратковременное (88%) ухудшение памяти, дезориентация (76%), снижение визуально-пространственных способностей (87%), речевые нарушения (57%), нарушения восприятия (50%) [4].

В последние годы активно обсуждается субсиндромальный делирий, являющийся промежуточным состоянием между делирием и неделириозным состоянием [5]. По данным литературы, около 30% больных [6] с субсиндромальным делирием демонстрируют более высокую

смертность и продолжительность госпитализации по сравнению с пациентами без делирия [7]. Сведения об особенностях субсиндромального делирия основаны на немногочисленных исследованиях с малым количеством пациентов, поэтому данный вопрос требует проведения новых изысканий [8].

Наиболее часто используемые шкалы, применяемые для верификации делирия:

– Монреальская когнитивная шкала (MoCA) обеспечивает оценку функций лобной коры, включая исполнительные функции, абстрактное мышление, генерацию слов.

– Методика оценки спутанности в модификации для отделений интенсивной терапии (CAM-ICU) наиболее проста и может быть использована средним медицинским персоналом. Требуется предварительной оценки уровня сознания по шкале RASS. Применяется для скрининга при большом количестве пациентов в непсихиатрических областях медицины. Существует модификация CAM-ICU для пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

– Шкала скрининга делирия ICDSC представляет собой контрольный список из восьми пунктов на основе критериев DSM и особенностей делирия: измененный уровень сознания, невнимательность, дезориентация, галлюцинации или бред, психомоторное возбуждение или заторможенность, несоответствующее настроение или речь, нарушение цикла сна/бодрствования и колебания ментального статуса. Позволяет выявлять делирий в том числе у больных, общение с которыми затруднено.

По результатам проведенных ранее метаанализов показана высокая чувствительность (80%) и специфичность (95,9%) шкалы CAM-ICU и несколько меньшая чувствительность (74%) и специфичность (81,9%) шкалы ICDSC у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9].

Этиология и патогенез

Делирий с позиции этиологии и патогенеза рассматривается как полиэтиологический синдром. Факторы риска развития делирия можно разделить на следующие группы:

- Предрасполагающие факторы.
- Иницирующие факторы.
- Лекарственные факторы.

К предрасполагающим факторам относятся пожилой возраст, мужской пол, нарушение зрения, деменция, функциональная зависимость, иммобилизация, алкоголизм на фоне обезвоживания, инсульт, расстройства метаболизма.

К иницирующим факторам можно причислить употребление и/или отмену наркотических, токсических и других психотропных веществ, тяжелое острое заболевание, инфекцию мочевыводящих путей, гипоксемию, гипонатриемию, шок, анемию, болевой синдром, катетеризацию мочевого пузыря, ортопедические операции, кардиохирургические вмешательства, экстракардиальные хирургические вмешательства, поступление в ОРИТ, большое количество лечебных манипуляций.

Среди лекарственных факторов выделяют назначение препаратов с антихолинэргической активностью: антипсихотики, некоторые антибиотики, кодеин, циметидин, каптоприл, дипиридамо, гипотиазид, дигоксин, фуросемид, изосорбида динитрат, нифедипин, нифедипин, преднизолон, теофиллин, трициклические антидепрессанты; и прочие препараты: антипаркинсонические препараты,

препараты белладонны, бензодиазепины, хлорфенирамин, дифенгидрамин, галоперидол, слабительные, наркотические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), ранитидин и варфарин [10].

Общепринятого мнения о патогенезе делирия на сегодняшний день нет [11]. Существующие представления о механизмах развития делирия объединены в ряд теорий. Нейровоспалительная теория предполагает, что системные воспалительные процессы на фоне инфекционного заболевания или хирургической травмы могут вызывать вторичные воспалительные процессы в ГМ. Повышенный уровень цитокинов у больных делирием, даже после купирования инфекционного процесса и когнитивных расстройств, вовлеченность иммунокомпетентных клеток центральной нервной системы (ЦНС) в нейроэндокринные взаимодействия, влияющая на проницаемость церебральных сосудов в рамках неспецифических патологических процессов, подтверждают эту теорию. Положительная корреляция между пролиферацией CD 68+ макрофагов в ЦНС и миокарде у больных ИМ в первые 3 сут от начала заболевания [12] позволяют судить о значимом вкладе системных воспалительных процессов в патогенез делирия при ИМ.

Теория оксидативного стресса характеризует делирий как проявление фундаментального нарушения мозгового метаболизма с недостаточной оксигенацией ГМ, что в результате приводит к когнитивной дисфункции. Гипоксические и ишемические состояния, сопровождающие ИМ, вызывают прогрессирующую дисфункцию гематоэнцефалического барьера, нарушая трансэндотелиальный транспорт ионов и повышая поступление высокомолекулярных гидрофильных молекул из плазмы в периваскулярное пространство, приводя сначала к ионному, а затем к вазогенному отеку ГМ [13].

Теория дефицита нейротрансмиттера описывает делирий как состояние, возникающее в ответ на нарушение обмена нейромедиаторов, а именно вследствие дефицита ацетилхолина и избытка дофамина. Теория находит подтверждение в клинической практике: как правило, фармакологическое лечение делирия начинается с отмены антихолинэргических препаратов и назначения антипсихотических препаратов, блокирующих дофамин.

Нейроэндокринная гипотеза фокусируется на негативных эффектах повышенных уровней глюкокортикоидов, наблюдаемых во время физиологического стресса. Данная теория развития делирия тесно ассоциирована с ИМ: течение этого заболевания является стрессом для больного, так как связано с выраженным болевым синдромом, вегетативными реакциями, чувством нехватки воздуха и страхом смерти. Гиперкортизолемиа, сопровождающая стресс, может вызывать длительное изменение пластичности и структурной целостности гиппокампа и префронтальной коры, приводя к нарушениям памяти, внимания и процессов познания, а также может усугублять связанное с воспалением нервное повреждение [14].

Теория суточной дисрегуляции демонстрирует связь между делирием и нарушенным сном и указывает на то, что плохой сон обычно предшествует появлению делирия. Поступление в коронарное ОРИТ с диагнозом ИМ зачастую сопряжено с нарушением цикла сна и бодрствования ввиду специфики функционирования таких отделений.

Теория сетевого разъединения применяет системный нейробиологический подход к объяснению патофизиологии делирия и включает доказательства аномальной

координации между областями мозга, полученные с помощью современных методов визуализации, включая функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ) [15].

Теория старения нейронов объединяет в себе ряд аспектов перечисленных выше гипотез и формирует патофизиологический базис, позволяющий объяснить большую подверженность делирию больных пожилого возраста и более старших возрастных групп. Подавляющее большинство больных ИМ относятся к этим же возрастным группам.

Процессы, лежащие в основе большей части теорий, одновременно являются патогенетическими звеньями течения ИМ или возникают в ходе его лечения. В каждом конкретном клиническом случае имеет место сочетание аспектов разных теорий. Процессы нейровоспаления, нарушения окислительного метаболизма ГМ и нейроэндокринной дисрегуляции результируются в виде нарушения водно-электролитного обмена ГМ. Данные относительно ассоциации делирия с нарушениями перфузии/оксигенации, нейровоспалением и нейроэндокринной дисрегуляцией, развивающимися при ИМ, и их влиянием на водно-электролитный обмен ГМ, а также возникновения и течения делирия изучены недостаточно и зачастую противоречивы, что требует проведения исследований для уточнения влияния этих факторов на делирий при ИМ. В свете сочетанного характера патогенеза делирия наиболее перспективной в плане понимания патогенеза и диагностики этого процесса выглядит разработка функциональных методик выявления и стратификации нарушений метаболизма ГМ.

Особенности делирия при инфаркте миокарда

Частота делирия может варьироваться от 5,7% у пациентов с острым ИМ, поступивших в коронарное ОРИТ [16], до 40%, как описано, у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце [17]. Частота этого осложнения зависит от ряда факторов, в том числе от тяжести заболевания, характеристики пациента и использованного метода диагностики [18]. Проблема гиподиагностики делирия, особенно в гипоактивной форме, искажает представление о его эпидемиологии [19].

Исследования, посвященные делирию при ИМ, многочисленны и имеют малый размер выборки. Работы М.Л. Гринберга и Я.Л. Габинского (2006), а также А.И. Максимова (2011) содержат непротиворечивые данные об эпидемиологии делирия при ИМ и клиническую характеристику больных ИМ, осложненным делирием. Однако аспект особенностей патогенеза делирия при ИМ в этих работах не освещается. По данным А.И. Максимова, больные с ИМ-ассоциированным делирием не отличались от больных ИМ, не осложненным делирием, по таким значимым параметрам системной и внутрисердечной гемодинамики, как конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ) и систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ). В работах А.А. Витик и Н.П. Шень, в отличие от работы А.И. Максимова, отмечается предиктивная по отношению к делирию значимость снижения ФВ ЛЖ и наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа. Оценка отличий параметров системной гемодинамики в основной и контрольной группах (УО, сердечный выброс (СВ), МОК, СИ, СДПЖ) в работе не проводилась.

Ретроспективное регистровое исследование ИМ-ассоциированного делирия M. Jäskel и соавт., включившее 624 пациента, выявило в качестве независимых предикторов делирия возраст, деменцию, злоупотребление алкоголем, гипотензию и лейкоцитоз. При этом корреляции вероятности развития делирия с размером и фенотипом ИМ не установлено [19].

Таким образом, проведенные ранее исследования достоверно не выявили «специфические» для ИМ предикторы делирия. Вероятно, более широкое внедрение в клиническую практику таких, более чувствительных, чем ФВ ЛЖ, функциональных маркеров сердечной дисфункции, как глобальная продольная деформация, позволит определить эти предикторы в перспективных исследованиях.

Профиль пациентов коронарных ОРИТ в последние годы стал более сложным и разнообразным [20]. С этими изменениями частота делирия существенно увеличилась [21] и стала сравнима с ОРИТ других профилей. Несмотря на рост числа случаев делирия в коронарных ОРИТ, самые последние публикации были сосредоточены в основном на больных в ОРИТ общего профиля и кардиохирургических ОРИТ. Делирий практически не изучен у пациентов ОРИТ с острой нехирургической кардиологической патологией. Экстраполяция данных о больных делирием из ОРИТ других типов затруднена из-за особенностей профиля пациентов, которые необходимо учитывать.

Пациенты, поступающие в коронарные ОРИТ, как правило, пожилые или из более старших возрастных групп, часто с острой сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом или после остановки кровообращения [16]. Возрастает частота поступления пациентов старческого возраста после таких процедур, как транс-ортальная замена аортального клапана. Часто эти пациенты имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения и находятся в условиях полипрагмазии, что наряду с преклонным возрастом является фактором риска делирия [22]. Кроме того, в коронарных ОРИТ больше «текущих» пациентов и меньше продолжительность пребывания по сравнению с ОРИТ общего профиля. С одной стороны, это потенциально полезно за счет сокращения времени воздействия факторов риска делирия, с другой стороны, это создает трудности в реализации стратегий профилактики делирия.

Ведение делирия в коронарных ОРИТ имеет ряд особенностей. Больные, которым необходима временная электрокардиостимуляция (ЭКС) или чрескожная механическая поддержка кровообращения (МПК), могут испытывать тревогу, находясь в ясном сознании. Любое внезапное или неконтролируемое движение больного может привести к серьезным осложнениям, включая остановку кровообращения, смерть в результате дислокации устройства, фатального кровотечения, тромбоза или повреждения сосудов. В таких ситуациях делирий, особенно в гиперактивной форме, требует эффективных методов прогнозирования и быстрого контроля для предотвращения осложнений.

Профилактика делирия

С помощью ряда нефармакологических воздействий, включающих частую переориентацию, участие в когнитивно-стимулирующих действиях, применение нефармакологических средств, благоприятствующих засыпанию,

среды, способствующей наступлению сна, поощрение физической активности, использование визуальных и слуховых средств и раннего лечения обезвоживания, можно добиться снижения частоты развития делирия, уменьшения суммарной продолжительности и общего количества эпизодов делирия [23].

В исследованиях S.K. Inoue и соавт. отмечается значимое снижение частоты развития делирия в ответ на применение немедикаментозных методов профилактики, уменьшение суммарной длительности эпизодов делирия и их количества [23]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа, проведенного R. Woodhouse и соавт. [24]. В указанных работах отмечается слабое влияние нефармакологических интервенций на тяжесть делирия и их меньшую эффективность при тяжелых хронических и онкологических заболеваниях. Предотвращение делирия у этой группы больных было достигнуто менее чем в 30% случаев. Фактором, ограничивающим данные исследования, был профиль включенных больных. Аналогичных исследований на популяции больных ИМ не проводилось.

РКИ, посвященные медикаментозной профилактике делирия в общей популяции, на сегодняшний день довольно многочисленны. Среди ранее проведенных исследований профилактического применения галоперидола у хирургических больных есть данные о снижении частоты делирия. В некоторых исследованиях представлены данные только о сокращении его продолжительности и тяжести [25]. Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, посвященное сравнению эффективности применения кетамина и галоперидола для профилактики делирия в ОРИТ, не показало отличий в частоте развития делирия в сравнении с плацебо [26].

Профилактика делирия антипсихотическими препаратами у больных, требующих лечения в условиях палаты интенсивной терапии, не вполне успешна. В РКИ, проведенном в 2013 г. V.J. Page и соавт., внутривенное введение галоперидола больным, нуждавшимся в инвазивной ИВЛ, не привело к снижению продолжительности делирия. M. van den Boogaard и соавт. в РКИ по применению галоперидола для профилактики делирия показали отсутствие отличий во влиянии на конечные точки в сравнении с плацебо [27].

Метаанализ данных РКИ из баз PubMed, Embase и Cochrane Library, опубликованных на момент июля 2019 г., продемонстрировал отсутствие влияния профилактического назначения галоперидола на развитие делирия в сравнении с плацебо [28].

В последние годы активно обсуждается применение агонистов мелатонина для профилактики и лечения делирия. В исследовании Tareef Al-Aama и соавт. профилактическое применение низких доз экзогенного мелатонина у пожилых больных в ОРИТ ассоциировалось с более чем двукратным снижением частоты делирия. Однако последующие РКИ и метаанализы показали высокую вариабельность получаемого клинического эффекта [29], неоднородность РКИ и низкую достоверность доказательств ряда исследований с потенциальной ошибкой типа II [30]. Решение вопроса о рутинном применении агонистов мелатонина для медикаментозной профилактики делирия в ОРИТ требует проведения многоцентрового РКИ достаточной мощности и на данный момент не рекомендовано.

Дексмететомидин в отечественных и зарубежных исследованиях зарекомендовал себя как средство, снижающее вероятность развития делирия, в том числе у

больных ИМ [31, 32]. Несмотря на значимое снижение частоты, он, как и другие препараты, не смог профилировать все случаи делирия.

Плейотропность противовоспалительных эффектов статинов в отношении делирия неоднократно демонстрировалась в небольших одноцентровых исследованиях. В РКИ Х.С. Ху и соавт. назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут более чем в 2 раза снижало частоту послеоперационного делирия, не увеличивая частоту печеночной гиперферментемии и рабдомиолиза [33]. Взаимосвязь между назначением и дозированием статинов при ИМ с частотой развития ИМ-ассоциированного делирия предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Новым направлением в немедикаментозной профилактике и лечении делирия является применение методик виртуальной реальности (VR) [34]. А.С. Naef и соавт. предлагают использовать VR для изучения влияния иммерсивной стимуляции виртуальной реальности на частоту возникновения делирия в ОРИТ. Предлагается использовать датчики движения для выявления предиктивных для делирия паттернов движений пациента.

Изучение эффективности и безопасности нефармакологических методов профилактики делирия, таких как политика открытых посещений в ОРИТ, контакт с семьей или друзьями (в т. ч. цифровой), применение VR, имеет важное значение для улучшения исходов у больных в ОРИТ. Требуется более эффективные стратегии для значительного снижения шума, особенно в ночное время для улучшения сна, ранней мобилизации пациентов, как можно более качественного и раннего многопрофильного ухода. Необходимо эффективное и безопасное лечение уже развившегося делирия, а также стратегии ускорения когнитивного и функционального восстановления, предотвращения инвалидности и недееспособности после развития делирия [35].

Лечение делирия

Первоочередным действием при верификации делирия является максимально быстрое выявление и устранение его причины. Помимо вмешательств, направленных на устранение причины делирия, используются препараты для устранения симптомов делирия. Назначение симптоматической терапии позволяет обезопасить пациента и персонал ОРИТ, способствует улучшению долгосрочного прогноза и восстановлению ментальных функций [36] и, что немаловажно для больных ИМ, снижает потребность в кислороде за счет снижения уровня возбуждения.

Чаще всего для симптоматического лечения делирия используют антипсихотики. Наиболее часто используется обладающий выраженным антагонизмом к дофамину и слабым антихолинергическим эффектом препарат галоперидол. Преимуществами галоперидола являются возможность парентерального введения и слабый вегетативный ответ на введение препарата. Однако сравнительное применение антипсихотических препаратов не выявляет значимой разницы в клиническом эффекте [37].

Существенных различий между оланзапином и галоперидолом или рисперидоном в проведенных ранее односторонних слепых РКИ выявлено не было. Хлорпромазин, галоперидол и рисперидон не показали значимой разницы в рамках двойного слепого РКИ [38]. Кветипин уменьшал продолжительность делирия в сравнении с плацебо в двойном слепом РКИ [39]. В нерандомизированном от-

крытом исследовании не было обнаружено значительной разницы между арипипразолом и галоперидолом [40].

С момента одобрения FDA в 2008 г. дексмедетомидина для седации у неинтубированных пациентов ОРИТ началось активное внедрение данного препарата в клиническую практику, в том числе для седации пациентов в состоянии делирия. Согласно данным метаанализа исследований применения дексмедетомидина для профилактики и лечения делирия в условиях ОРИТ, проведенного в 2020 г. S. Wang и соавт., дексмедетомидин снижал частоту развития делирия в ОРИТ, продолжительность нахождения в ОРИТ и продолжительность инвазивной ИВЛ. При этом дексмедетомидин не влиял на летальность в ОРИТ, госпитальную летальность, летальность на 30-е сут и продолжительность делирия [41].

В 2016–2017 гг. S. Shivji и соавт. провели ретроспективный анализ лечения делирия в ОРИТ общего и хирургического профиля. 76% больных, включенных в исследование, получали для профилактики и купирования делирия дексмедетомидин, галоперидол и кветипин. Частота купирования делирия была статистически значимо выше в группе, не получавшей фармакологической терапии делирия. Продолжительность делирия не различалась у больных, получавших и не получавших превентивную терапию делирия [39]. Кроме этого, более чем у ¼ больных в этом исследовании отмечены побочные эффекты в виде гипотонии и брадикардии, что говорит о необходимости крайне осторожного назначения психотропных препаратов у больных с ИМ-ассоциированным делирием ввиду исходно скомпрометированной гемодинамики.

Заключение

Делирий как клиническое проявление синдрома остро возникшей мозговой дисфункции на фоне любого критического состояния, ИМ в частности, является серьезным осложнением основного заболевания с долгосрочным негативным прогнозом. Признание данного факта привело к росту интереса к этой проблеме и прогрессу в его диагностике. Однако указанное осложнение ввиду сложного и не до конца изученного патогенеза, отсутствия валидных предикторов и наличия гипоактивных форм по-прежнему подвержено гиподиагностике [18]. РКИ, посвященные профилактике и лечению делирия, хотя и выявляют более или менее эффективные способы как немедикаментозной, так и медикаментозной профилактики и лечения, не решают проблему делирия полностью. Такое положение дел обусловлено рядом причин.

Исследуемые в РКИ фармакологические и нефармакологические методы профилактики и лечения делирия воздействуют на конечные стадии патогенеза и клинические проявления делирия, либо изолированно воздействуют на один из патогенетических механизмов, не затрагивая другие патологические пути развития этого процесса. Поиск клинко-анатомических параллелей у больных делирием, как правило, ограничен факторами, зависящими от больного (ИВЛ, МПК, ЭКС, инкорпорированные датчики и импланты, исходно неизвестная анатомия ЦНС), и ограниченными возможностями методов функциональной диагностики и нейровизуализации. Кроме этого, РКИ как инструмент исследования делирия, вероятно, исчерпали свои возможности для получения новых данных о проблеме. На фоне длительного отсутствия единого определения делирия, гиподиагностики

этого состояния и гетерогенности больных набор однородных групп превращается в крайне сложную задачу, которая к тому же дополняется этическими и юридическими ограничениями, что приводит к медленному накоплению данных и статистическим ошибкам. Устранение существующих недостатков процесса исследования делирия

возможно в рамках регистрового исследования, целями которого должен стать поиск новых универсальных и специфических предикторов делирия, общего патогенетического звена для различных патологических механизмов, а также универсальных и специфических способов прогнозирования, профилактики и лечения делирия.

Литература / References

- Amini M., Zayeri F., Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: Results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):401. DOI: 10.1186/s12889-021-10429-0.
- Patil S., Gonguntala K., Rojulpote C., Kumar M., Corradi J.P., Chen K. Delirium is an important predictor of mortality in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction: Insight from National Inpatient Sample database. *Coron. Artery Dis*. 2020;31(8):665–670. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000978.
- Slooter A.J.C., Otte W.M., Devlin J.W., Arora R.C., Bleck T.P., Claassen J. et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: Statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–1022. DOI: 10.1007/s00134-019-05907-4.
- Grover S., Ghosh A., Sarkar S., Desouza A., Yaddanapudi L.N., Basu D. Delirium in Intensive Care Unit: Phenomenology, subtypes, and factor structure of symptoms. *Indian J. Psychol. Med*. 2018;40(2):169–177. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_274_17.
- Franco J.G., Trzepacz P.T., Sepúlveda E., Ocampo M.V., Velásquez-Tirado J.D., Zaraza D.R. et al. Delirium diagnostic tool-provisional (DDT-Pro) scores in delirium, subsyndromal delirium and no delirium. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2020;67:107–114. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.10.003.
- Azuma K., Mishima S., Shimoyama K., Ishii Y., Ueda Y., Sakurai M. et al. Validation of the Prediction of Delirium for Intensive Care model to predict subsyndromal delirium. *Acute Med. Surg*. 2018;6(1):54–59. DOI: 10.1002/ams2.378.
- Serafim R.B., Paulino M.C., Povoia P. What every intensivist needs to know about subsyndromal delirium in the intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2020;32(1):14–16. DOI: 10.5935/0103-507x.20200004.
- Stollings J.L., Koffis K., Chanquing G., Pun B.T., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089–1103. DOI: 10.1007/s00134-021-06503-1.
- Sinvani L., Delle Site C., Laumenede T., Patel V., Arditto S., Ilyas A. et al. Improving delirium detection in intensive care units: Multicomponent education and training program. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2021;69(11):3249–3257. DOI: 10.1111/jgs.17419.
- Kooken R.W.J., van den Berg M., Slooter A.J.C., Pop-Purculeanu M., van den Boogaard M. Factors associated with a persistent delirium in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J. Crit. Care*. 2021;66:132–137. DOI: 10.1016/j.jccr.2021.09.001.
- Wilson J.E., Mart M.F., Cunningham C., Shehabi Y., Girard T.D., MacLulich A.M.J. et al. Delirium. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):90. DOI: 10.1038/s41572-020-00223-4.
- Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Кжышковская Ю.Г., Ким Б.Е. и др. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2019;59(4S):44–50. DOI: 10.18087/cardio.2584.
- Rebenkova M.S., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Y.V., Ryabov V.V., Kzhyshkowska Yu.G., Kim B.E. et al. Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. *Kardiologia*. 2019;59(4S):44–50. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2584.
- Kunze R., Marti H.H. Angioneurins – Key regulators of blood-brain barrier integrity during hypoxic and ischemic brain injury. *Prog. Neurobiol*. 2019;178:101611. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.004.
- Hill A.R., Spencer-Segal J.L. Glucocorticoids and the brain after critical illness. *Endocrinology*. 2021;162(3):bqaa242. DOI: 10.1210/endo/bqaa242.
- Oh J., Shin J.E., Yang K.H., Kyeong S., Lee W.S., Chung T.S. et al. Cortical and subcortical changes in resting-state functional connectivity before and during an episode of postoperative delirium. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2019;53(8):794–806. DOI: 10.1177/0004867419848826.
- Ibrahim K., McCarthy C.P., McCarthy K.J., Brown C.H., Needham D.M., Januzzi J.L. Jr. et al. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(4):e008568. DOI: 10.1161/JAHA.118.008568.
- Kirfel A., Menzenbach J., Guttenthaler V., Feggeler J., Mayr A., Coburn M. et al. Postoperative delirium after cardiac surgery of elderly patients as an independent risk factor for prolonged length of stay in intensive care unit and in hospital. *Aging Clin. Exp. Res*. 2021;33(11):3047–3056. DOI: 10.1007/s40520-021-01842-x.
- Cha S., Brown C.H. Treating delirium in the intensive care unit: No easy answers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2020;159(5):1895–1898. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.143.
- Jäckel M., Zotzmann V., Wengenmayer T., Duerschmied D., Bieber P.M., Spieler D. et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2021;98(6):1072–1081. DOI: 10.1002/ccd.29275.
- Holland E.M., Moss T.J. Acute noncardiovascular illness in the Cardiac Intensive Care Unit. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;69(16):1999–2007. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.033.
- Grotti S., Falsini G. Delirium in cardiac patients. *Eur. Heart J*. 2017;38(29):2244. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx380.
- Thomas C., Spank J., Weller S., Eschweiler G.W. Nonpharmaceutical concepts for prevention and treatment of delirium. *Z. Gerontol. Geriatr*. 2021;54(8):759–767. (In Germ.). DOI: 10.1007/s00391-021-01988-3.
- Oh E.S., Fong T.G., Hsieh T.T., Inouye S.K. Delirium in older persons: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161–1174. DOI: 10.1001/jama.2017.12067.
- Woodhouse R., Burton J.K., Rana N., Pang Y.L., Lister J.E., Siddiqi N. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;4(4):CD009537. DOI: 10.1002/14651858.CD009537.pub3.
- Fukata S., Kawabata Y., Fujishiro K., Kitagawa Y., Kuroiwa K., Akiyama H. et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: A randomized, open-label prospective trial. *Surg. Today*. 2017;47(7):815–826. DOI: 10.1007/s00595-016-1441-2.
- Hollinger A., Rüst C.A., Riegger H., Gysi B., Tran F., Brügger J. et al. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: A phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. *J. Clin. Anesth*. 2021;68:110099. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110099.
- Van den Boogaard M., Slooter A.J.C., Brüggemann R.J.M., Schoonhoven L., Beishuizen A., Vermeijden J.W. et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(7):680–690. DOI: 10.1001/jama.2018.0160.
- Lin P., Zhang J., Shi F., Liang Z.A. Can haloperidol prophylaxis reduce the incidence of delirium in critically ill patients in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2020;49(3):265–272. DOI: 10.1016/j.hrtng.2020.01.010.
- Walker C.K., Gales M.A. Melatonin receptor agonists for delirium prevention. *Ann. Pharmacother*. 2017;51(1):72–78. DOI: 10.1177/1060028016665863.
- Ng K.T., Teoh W.Y., Khor A.J. The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis. *J. Clin. Anesth*. 2020;59:74–81. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.06.027.
- Витик А.А., Шень Н.П. Органопротекторные свойства агониста α_2 -адренорецепторов дексмететомидина (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;4:74–79.
- Vitik A.A., Shen N.P. Organoprotective effects of the α_2 -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine (literature review). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018;4:74–79. (In Russ.).
- Skrobik Y., Duprey M.S., Hill N.S., Devlin J.W. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;197(9):1147–1156. DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
- Xu X.Q., Luo J.Z., Li X.Y., Tang H.Q., Lu W.H. Effects of perioperative rosuvastatin on postoperative delirium in elderly patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *World. J. Clin. Cases*. 2021;9(21):5909–5920. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i21.5909.
- Naef A.C., Jeitziener M.M., Gerber S.M., Jenni-Moser B., Müri R.M., Jakob S.M. et al. Virtual reality stimulation to reduce the incidence

- of delirium in critically ill patients: Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2021;22(1):174. DOI: 10.1186/s13063-021-05090-2.
35. Cortés-Beringola A., Vicent L., Martín-Asenjo R., Puerto E., Domínguez-Pérez L., Maruri R. et al. Diagnosis, prevention, and management of delirium in the intensive cardiac care unit. *Am. Heart J.* 2021;232:164–176. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.11.011.
36. Kohler J., Borchers F., Endres M., Weiss B., Spies C., Emmrich J.V. Cognitive deficits following intensive care. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(38):627–634. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0627.
37. Shivji S., Stabler S.N., Boyce K., Haljan G.J., McGloin R. Management of delirium in a medical and surgical intensive care unit. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021;46(3):669–676. DOI: 10.1111/jcpt.13319.
38. Hui D., Frisbee-Hume S., Wilson A., Dibaj S.S., Nguyen T., De La Cruz M. et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(11):1047–1056. DOI: 10.1001/jama.2017.11468.
39. Devlin J.W., Roberts R.J., Fong J.J., Skrobik Y., Riker R.R., Hill N.S. et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care Med.* 2010;38(2):419–427. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302.
40. Boettger S., Friedlander M., Breitbart W., Passik S. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2011;45(6):477–482. DOI: 10.3109/00048674.2011.543411.
41. Wang S., Hong Y., Li S., Kuriyama A., Zhao Y., Hu J. et al. Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2021;69:110157. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110157.

Информация о вкладе авторов

Пантелеев О.О. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рябов В.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение.

Information on author contributions

Panteleev O.O. – development of study concept and design, data analysis and interpretation, and revision of essential intellectual content of the manuscript.

Ryabov V.V. – development of study concept and design, data analysis and interpretation, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Пантелеев Олег Олегович, младший научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5152-2106.

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0002-4358-7329.

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

Information about the authors

Oleg O. Panteleev, Junior Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5152-2106.

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Clinical Services, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University; Leading Research Scientist, Laboratory of Translational Cell and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

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

 **Oleg O. Panteleev**, e-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Received January 25, 2022

 **Пантелеев Олег Олегович**, e-mail: panteleev.o.o@yandex.ru.

Поступила 25.01.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64>
УДК: 616.127-002.17:577.2

Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы)

О.В. Гриценко¹, Г.А. Чумакова², А.В. Понасенко³, О.В. Груздева³

¹ Алтайский краевой кардиологический диспансер, 656055, Российская Федерация, Барнаул, ул. Малахова, 46

² Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656000, Российская Федерация, Барнаул, пр. Ленина, 40

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Фиброз миокарда является многофакторным процессом, к которому предрасполагает ряд клеточных и молекулярных факторов, уровень которых детерминирован генетически. В данном обзоре рассмотрены некоторые генетические варианты, имеющие непосредственное отношение к развитию кардиофиброза и открывающие перспективы научных исследований по оценке риска сердечной недостаточности (СН) при различной сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова:	фиброз миокарда, ген, генетическая вариабельность, сердечная недостаточность.
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:	Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Понасенко А.В., Груздева О.В. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):56–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64 .

Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review)

Olesya V. Gritsenko¹, Galina A. Chumakova², Anastasia V. Ponasenko³, Olga V. Gruzdeva³

¹ Altai Regional Cardiology Dispensary, 46, Malakhova str., Barnaul, 656055, Russian Federation

² Altai State Medical University, 40, Lenina ave., Barnaul, 656000, Russian Federation

³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Myocardial fibrosis is a multifactorial process, which predisposes to a number of cellular and molecular factors, the level of which is determined genetically. This review discusses some genetic variants that are directly related to the development of cardiac fibrosis and open up prospects for scientific research on assessing the risk of heart failure in various cardiovascular pathologies.

Гриценко Олеся Валерьевна, e-mail: qritzenko.olesia@mail.ru.

Keywords:	myocardial fibrosis, gene, genetic variability, heart failure.
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:	Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Ponasenko A.V., Gruzdeva O.V. Some molecular genetic risk factors for myocardial fibrosis (Literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):56–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64 .

Введение

К настоящему времени получены доказательства того, что сердечно-сосудистые заболевания обладают высоким коэффициентом наследуемости. Полногеномные ассоциативные (GWAS), перекрестные «случай – контроль» и проспективные исследования выявили широкий спектр генетических вариантов, в том числе и в генах, регулирующих формирование фиброзной ткани [1]. Как известно, фиброз миокарда – это фундаментальный процесс, который наблюдается при ремоделировании сердца и считается одним из основных морфологических механизмов развития сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса и ее прогрессирования. Кардиальный фиброз характеризуется накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ) в миокарде [2]. Поскольку миокард взрослых млекопитающих обладает незначительной регенеративной способностью, наиболее обширное фиброзное ремоделирование желудочка обнаруживается при заболеваниях, связанных с острой гибелью кардиомиоцитов. Так, после инфаркта миокарда (ИМ) внезапная потеря большого количества кардиомиоцитов вызывает воспалительную реакцию, в конечном итоге приводящую к замене мертвого миокарда рубцом на основе коллагена [2]. Другие патофизиологические состояния вызывают более коварное интерстициальное и периваскулярное отложение коллагена [2]. К таковым относятся метаболические нарушения (такие как диабет [3] и ожирение [4]), которые вызывают прогрессирующие фиброзные изменения миокарда как у людей, так и у экспериментальных животных. Усовершенствованные методы диагностики, более глубокое понимание путей передачи молекулярных сигналов и потенциальные антифибротические методы лечения являются ключевыми областями исследований в данном направлении. Тем не менее лабораторная оценка фиброза миокарда требует большего изучения, а также сопоставления полученных данных с инструментальными методами исследования процесса фиброобразования [5]. В литературе описано множество генетических маркеров фиброгенеза. В работе И.А. Гончаровой и соавт. [1] были изучены однонуклеотидные маркеры (SNV – short nucleotide variant; в более ранних работах обозначено как: SNP – shot nucleotide polymorphisme), локализованные в генах, для которых показано значение изменения их экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов [1]. В данном исследовании получены новые значимые для популяции Западной Сибири научные данные, которые открывают перспективы к изучению данных генов у пациентов с различной сопутствующей патологией, в том числе с различными метаболическими нарушениями. Интерес представляют выявленные нестандартные маркеры, на некоторых из которых сконцентрирован наш литературный обзор.

Некодирующая антисмысловая РНК

Недавние достижения в технологиях высокопроизводительного секвенирования сыграли решающую роль в открытии и классификации видов рибонуклеиновых кислот (РНК), известных под общим названием некодирующие РНК (нкРНК). Эти РНК являются результатом транскрипции генома млекопитающих и составляют 75% генома человека, тогда как только 3% транскриптов транслируются в белки [6]. Термин нкРНК обычно используется для РНК, которая не кодирует белок, но это не означает, что такие РНК не содержат информации и не выполняют функцию. Несколько классов нкРНК участвуют в модуляции внутренних сигналов, которые контролируют различные уровни экспрессии генов в физиологии и развитии [7]. Последние достижения в области молекулярной биологии показали, что экспрессия генов в значительной степени регулируется нкРНК [8]. Исследования подтверждают участие нкРНК в различных физиологических процессах, а технологии секвенирования нового поколения вместе с биоинформационным анализом выявили повсеместную транскрипцию неожиданно большого разнообразия молекул РНК. Было показано, что среди них микроРНК (miRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNAs) и кольцевые РНК (circRNAs) участвуют в регуляции транскрипции на разных уровнях. Недавние исследования свидетельствуют о том, что часть геномов млекопитающих и других сложных организмов на самом деле транскрибируется в нкРНК, многие из которых альтернативно сплайсируются и/или преобразуются в более мелкие продукты. Описаны сотни нкРНК, участвующих в нескольких процессах, таких как созревание РНК, регуляция транскрипции, ремоделирование хроматина и посттранскрипционные модификации РНК, поэтому не подлежит сомнению тот факт, что нкРНК играют решающую роль в сетях регуляции генов [8].

Полиморфизм, основанный на вариативном присутствии одного нуклеотида в структуре гена представляет собой наиболее распространенный тип изменчивости генома человека. SNP, расположенные в генах белок-кодирующих и нкРНК, классифицируются как нейтральные и функциональные. Нейтральные мутации не приводят к заметным нарушениям, в то время как функциональные влияют на различные биологические процессы и постоянно создают риск мультифакторных заболеваний. Функциональные SNP, обнаруженные в промоторах генов белок-кодирующих и нкРНК, называемые регуляторными SNP (rSNP) и микроРНК rSNP (miR-rSNP) соответственно, влияют на экспрессию генов [9]. Таким образом, огромный интерес к этой области вызван многочисленными исследованиями, в которых анализируются и очерчиваются функции этого нового класса РНК. Было показано, что различные нкРНК играют ключевую роль в важных

биологических процессах и нарушении их регуляции с различными заболеваниями [10, 11]. Накапливаются данные о связи нкРНК с развитием фиброза сердца [12].

Так, была идентифицирована *lncRNA WISPER* (*Wisp2* суперэнхансер ассоциированная РНК), которая регулирует экспрессию *Wisp2*, вовлеченного в патологический миокардиальный фиброз. Обнаружено, что *lncRNA WISPER* одинаково распределен между ядром и цитоплазмой, что указывает на то, что он может играть роль как в транскрипционных, так и в посттранскрипционных регуляторных процессах. R. Micheletti и соавт. продемонстрировали, что как экспрессия *Wisper* в эксперименте на мышинной модели ИМ, так и экспрессия *WISPER* у пациентов со стенозом аорты коррелируют с тяжелым фиброзом миокарда [12]. На мышинной модели оценена экспрессия *Wisper* в течение 28-дневного периода после индуцированного ИМ. При этом профили экспрессии продемонстрировали ожидаемую кинетику для тех генов, которые кодируют белки, связанные с фиброзом и гипертрофией. *Wisper* был максимально экспрессирован через 14 дней после ИМ, что соответствует пролиферативной фазе, в которой миофибробласты активно секретируют коллаген и другие компоненты ВКМ. Временная кинетика индукции *Wisper* вовлекает этот транскрипт в сердечный фиброз, приводящий к патологическому ремоделированию [12]. Было показано, что несколько нкРНК контролируют важные процессы, которые вносят вклад в патофизиологические последствия ИМ. Гибель кардиомиоцитов и постишемическая неоваскуляризация также могут быть опосредованы нкРНК через регуляторные механизмы. Связывание зрелых микроРНК с мРНК отрицательно влияет на экспрессию специфических белков либо путем деградации связанной мРНК-мишени, либо путем прямого ингибирования трансляции [13]. В ранее проведенных исследованиях показана роль нкРНК в развитии СН. Гипертрофия желудочков сердца, развивающаяся на фоне множества внешних и внутренних стрессовых факторов, и опосредованная активация микроРНК (миРНК)-195 приводят к ремоделированию сердца и СН у трансгенных мышей [14]. Сверхэкспрессия отдельных стресс-индуцируемых нкРНК в первичных кардиомиоцитах *in vitro* вызывает гипертрофический рост и сборку саркомеров, а сверхэкспрессия миРНК-195 в опытах *in vivo* была достаточной, чтобы вызвать гипертрофию миоцитов и ухудшение сердечной функции, что приводило к быстрому развитию СН [15]. Исследования роли нкРНК в патогенезе фибрирования миокарда затронули и область влияния длинных некодирующих РНК (днРНК). Показано, что в опытах *in vivo* нокадаун днРНК *LINC00622* и *LINC01711* приводит к изменениям экспрессии генов, связанным с клеточными и воспалительными реакциями соответственно [16]. На основании проведенных исследований авторами создано приложение «FibroDB», предназначенное для дальнейшего продвижения исследований в оценке функций и механизмов участия днРНК в процессах фибрирования [16].

Матриксные металлопротеазы и тканевой ингибитор металлопротеаз (ТИМП)

Сердце реагирует на повреждение выработкой белков матрикса и последующим ремоделированием ВКМ, что приводит к изменениям геометрии желудочков и СН. В синтез ВКМ вносят вклад несколько различных типов клеток: поврежденные паренхиматозные клетки, кото-

рые могут подвергаться фенотипической трансформации под влиянием микроокружения, инфильтрирующие или резидентные воспалительные клетки, которые активируются высвобождением нейрого르몬ов или хемокинов/цитокинов, а также тканевые фибробласты [17]. Для этого процесса необходимы как матриксные металлопротеиназы (ММП), так и их тканевые ингибиторы (ТИМП). ММП представляют собой протеазы, активируемые цинком, секретируемые в неактивной форме, и могут быть обнаружены в растворимых и мембраносвязанных формах [18]. Из 23 белков, описанных в настоящее время у людей, только часть экспрессируется в миокарде с различной аффинностью к белкам в качестве субстратов, включая ВКМ (коллаген, ламинин, фибронектин, эластин), другие ММП, биоактивные пептиды и факторы роста [17]. Структура ММП жестко регулируются транскрипционными, посттранскрипционными и посттрансляционными контрольными точками. Транскрипционная регуляция *MMP* в первую очередь определяется активностью промотора восходящего гена, посредством чего ряд внутриклеточных сигнальных факторов связывается со специфическими последовательностями внутри последовательности промотора *MMP*. Таким образом, существует значительный интерес к заменам нуклеиновых кислот (т. е. однонуклеотидный полиморфизм), которые происходят в областях промотора *MMP* и связаны с общими уровнями ММП и, что наиболее важно, связаны с сердечно-сосудистыми исходами [19, 20]. Кроме того, некоторые однонуклеотидные замены в *MMP-9* придают аддитивный риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с другими факторами риска, такими как диабет и ожирение [21]. Оценка вариативности структуры генов, связанных с индукцией ММП в подгруппах риска, является важной областью для дальнейших исследований и уточнений с точки зрения оценки сердечно-сосудистого риска. В данном обзоре рассмотрим те ММП, которые имеют потенциальное отношение к миокарду.

Известно, что *интерстициальная коллагеназа* (ММП-1) в основном экспрессируется лейкоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками [22]. Исследования *MMP-1* осложняются наличием двойных изоформ и отсутствием значительной гомологии между мышами и людьми, так, у людей имеется только одна изоформа *MMP-1*, а у мышей – две: *MMP-1a* (59% гомологии с человеческой *MMP-1*) и *MMP-1b* (57% гомологии с человеческой *MMP-1*) [22]. ММП-1 преимущественно разрушает коллагены I и III; по сравнению с остальными известными ММП, ММП-1 обладает высокой субстратной специфичностью в отношении фибриллярных коллагенов, а также других белков ВКМ, таких как агрекан, перликан, версикан и протеогликаны. ММП-1 инициирует деградацию коллагеновых волокон в левом желудочке путем расщепления коллагена на фрагменты 3/4 и 1/4. Затем эти фрагменты разворачиваются и расщепляются ММП-2, -9 и -3 [23]. Несмотря на то, что известно увеличение в 20 раз транскрипционной активности *MMP-1* при наличии инсерции дополнительного нуклеотида G в сайте –1607 промотора (1G > 2G), значение мутационной изменчивости *MMP-1* в литературе представлены противоречивыми данными. Так, в исследовании на когорте в Бразилии с включением 313 пациентов с СН с систолической дисфункцией левого желудочка и 367 здоровых лиц контрольной группы показано, что сайт –1607 (1G/2G) *MMP-1* не связан с большей предрасположенностью раз-

вития СН. Однако у носителей аллеля *2G MMP-1* чаще в анамнезе имеется СН ишемической этиологии и ИМ, но выживаемость в трехлетней перспективе у этой группы выше по сравнению с носителями гомозиготного генотипа *1G/2G* [24]. В других исследованиях [24] показана связь аллеля *2G* с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), риском стеноза сонных артерий и усилением ремоделирования левого желудочка после ИМ.

В исследовании, где у 42 больных жителей Шотландии, перенесших первый ИМ, изучали связь между ремоделированием левого желудочка и полиморфизмом инсерции/делеции сайта -1607 *MMP-1*, выявлено, что носители гомозиготного генотипа *2G/2G* имели повышенный риск ремоделирования по сравнению с гомозиготами *1G/1G* и гетерозиготами *1G/2G* [25].

Стромелизин 1 (ММП-3) секретируется сердечными фибробластами и макрофагами [26]. ММП-3 расщепляет несколько компонентов ВКМ, включая коллаген, фибронектин, ламинины, протеогликаны и витронектин, кроме того, ММП-3 активирует ряд ММП, включая *MMP-1*, -7 и -9 [22]. Таким образом, ММП-3 считается вышестоящим активатором ММП. Секретируемый кислый и богатый цистеином белок (SPARC) также может быть расщеплен ММП-3 с образованием трех биологически активных пептидов (Z-1, Z-2 и Z-3). Фрагмент Z-1 увеличивает ангиогенез и рост сосудов, тогда как фрагменты Z-2 и Z-3 ингибируют пролиферацию клеток [27]. ММП широко изучались как возможные маркеры для прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при ремоделировании после ИМ и СН. Полиморфизм структуры промотора в сайте -11171 *MMP-3* считается регулятором в развитии ИМ и исходов СН [22]. Например, аллель *6A* -1171 имеет более низкую промоторную активность по сравнению с аллелем *5A* и обнаруживается значительно реже у пациентов с ИМ, чем у пациентов из контрольной группы. Влияние этого структурного элемента промотора *MMP-3* на выживаемость у пациентов с СН с ишемической и неишемической кардиомиопатией различается. Аллель *6A MMP-3* является независимым предиктором сердечной смертности у пациентов с неишемической СН. Напротив, нет доказательств какого-либо влияния генотипа сайта -1171 *MMP-3* на сердечные события у пациентов с ишемической кардиомиопатией [24].

Ген *MMP-9* (также известной как желатиназа или коллагеназа типа V) *MMP-9* кодирует мультидоменный фермент, участвующий в деградации ВКМ и основного белка миелина [18, 28].

ММП-9 секретируется большим количеством типов клеток, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты [29]. S. Blankenberg и соавт. были первыми, кто использовал ММП-9 в качестве нового прогностического биомаркера развития дисфункции левого желудочка и поздней выживаемости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30], а также было показано, что ММП-9 коррелирует с уровнем интерлейкина-6, С-реактивным белком и концентрациями фибриногена в плазме, указывая на то, что ММП-9 может прогнозировать сердечно-сосудистый исход независимо от ассоциации с воспалительными маркерами [30]. ММП-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов [31]. Имеются данные о том, что экспрессия ММП-9 повышается при сердечном фи-

брозе. Используя животную модель, H. Dai и соавт. показали возможность частичного сохранения сердечной функции при ИМ и снижение фиброза в сердечной мышце на нокаутных по *MMP-9* крысах [31]. В исследовании I.B. Squire и соавт. продемонстрировано, что повышенное содержание ММП-9 в плазме коррелирует с большим объемом левого желудочка и его большей дисфункцией после ИМ у людей [32]. В то же время сайт промотора -1562 C/T *MMP-9* ассоциируется с повышенной частотой развития ИМ [33]. При этом наличие ассоциации генотипа и количества ММП-9 в плазме варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у здоровых лиц европейской расы, вариабельный нуклеотидный сайт -1562 *MMP-9* и микросателлитный сайт -90 (CA)(13–25) не показали связи с изменением концентраций ММП-9 в плазме, тогда как положительная ассоциация обнаружена у здоровых афроамериканцев при носительстве генотипа *HH* -90 (CA)(14–24), имеющего два аллеля с частотой сателлитных повторов ≥ 21 [22]. Межэтническое различие в частоте встречаемости вариантов структуры промотора *MMP-9* может обуславливать наличие противоречивых данных в исследованиях по этом направлению. Еще в 2010 г. R. Lacchini и соавт. [34] показали большую распространенность аллелей *C* -1306 ($p < 0,0001$), *T* -1562 ($p = 0,03$), а также аллели *c* > 21 повтором для полиморфизма -90 (CA)(14–24) ($p = 0,0017$) среди чернокожих жителей Бразилии, по сравнению с белыми. Более того, два гаплотипа, сочетающие «вредные» аллели, также с большей частотой встречаются у чернокожих, чем у белых (31 против 16,4% соответственно; $p < 0,05$). Межэтнические различия могут помочь объяснить не только более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у чернокожих по сравнению с белыми, но и противоречивость полученных результатов при изучении связи вариабельности сайта -1562 *MMP-9* с различными фенотипами. Так, в исследовании, проведенном в Бразилии, этот сайт в промоторе *MMP-9* не показал связи с предрасположенностью к СН или выживаемостью, связанной с СН [22]. В исследовании, проведенном во Франции, наличие аллеля *T* -1562 *MMP-9* не ассоциировалось с более низкой фракцией выброса, но является независимым предиктором сердечной смертности [22]. Оба исследования имели схожие характеристики пациентов, что подтверждает ранее полученные данные в этнических различиях и что полиморфизм *MMP-9* в сайте -1562 не может использоваться в качестве биомаркера во всех популяциях.

Активность ММП жестко регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые препятствуют деградации матрикса. Дисбаланс между уровнями ММП и ТИМП приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию ВКМ, оказывает свое влияние на клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез посредством ММП-независимых механизмов, что в конечном итоге приводит к прогрессированию фиброза и последующей СН [35]. Существует четыре известных вида ТИМП, из которых наиболее изучены ТИМП-1 и ТИМП-2. Различные ТИМП ингибируют разные ММП, например, ТИМП-1 более эффективно ингибирует ММП-1, ММП-3, ММП-7 и ММП-9, тогда как ТИМП-2 ингибирует ММП-2 лучше, чем ТИМП-1. ТИМП-2 является единственным членом семейства ТИМП, который специфически взаимодействует как с МТ1-ММП, так

и с pro-MMP-2 на клеточной поверхности, поэтому действует как ингибитор MMP и как активатор MMP. Более того, TIMP-2 обладает способностью непосредственно подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток [36]. Учитывая двойную роль TIMP-2, была исследована его роль в заболеваниях сердца и выявлено, что недостаток TIMP-2 приводит к усилению сердечной дисфункции и ремоделированию левого желудочка после перегрузки давлением из-за избыточной активности MMP мембранного типа и потери интегрин $\beta 1D$, что приводит к неравномерному ремоделированию ВКМ и нарушению взаимодействия миоцитов с ВКМ [37].

При заболеваниях сердца уровни экспрессии MMP и TIMP не сбалансированы, что может способствовать распаду коллагена в ткани миокарда и изменению внутриклеточной передачи сигналов кардиомиоцитами [38]. Повышенные уровни TIMP-2 связаны с систолической дисфункцией, ИМ, конечной стадией идиопатической дилатационной кардиомиопатии и острым повреждением почек 2-й стадии при декомпенсированной СН [38, 39]. Однако в других исследованиях сообщалось о снижении уровня TIMP-2 у пациентов с ИБС, систолической СН и у тех, кто умер от СН или был госпитализирован по поводу СН после операции на митральном клапане [38].

TIMP могут опосредованно влиять на ремоделирование миокарда, развитие гипертрофии и фиброз при заболеваниях сердца. Так, канадскими учеными было показано, TIMP-2 и TIMP-3 играют фундаментальную и дифференциальную роль в развитии патологического ремоделирования, независимо от их функции, ингибирующей MMP. У мышей TIMP2(-/-) и TIMP3(-/-) при проведении эхокардиографии выявлена сохранная фракция выброса, однако наблюдалось нарушение диастолической функции левого желудочка. Гипертрофия левого желудочка у мышей TIMP2(-/-) нарушала активную релаксацию, в то время как избыточный фиброз у мышей TIMP3(-/-) повышал пассивную жесткость левого желудочка [40].

Так, в исследовании с участием 300 пациентов с СН любой этиологии и сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\leq 45\%$), где СН была диагностирована в соответствии с рекомендациями ACCF/AHA, выявлено, что полиморфизм промотора $-418 G/C$ *TIMP1* не связан ни с предрасположенностью к СН, ни с выживаемостью у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка в популяции из Южной Бразилии [41]. Имеются противоречивые данные о связи полиморфизма *TIMP12* с ремоделированием тканей, связанным с функцией сердца при ИБС. Так, в исследовании не было выявлено связи между $-418 G/C$ *TIMP2* и ИБС или ИМ в турецкой популяции [42]. А в исследовании на китайской популяции [43] авторы проспективного исследования оценили влияние носительства тех или иных аллелей вариативных сайтов $-418 G/C$ *TIMP2* и $-1562 C/T$ *MMP9* на параметры реполяризации, включая дисперсию интервала QT (QTd), а также пик и конец интервала зубца T (Tpe). Показано более значимое увеличение QTd ($p = 0,033$) и QTcd (дисперсия скорректированного QT; $p = 0,010$), у носителей C-аллеля *TIMP2*. Эта ассоциация продемонстрировала статистическую значимость и при многомерном анализе ($p = 0,012$ и $p = 0,003$ для QTd и QTcd соответственно), характеризующем динамику реполяризации у пожилых китайцев в четырехлетнем наблюдении, что, в свою очередь, демонстрирует значимость наследствен-

ности в данном сигнальном каскаде, запускающем ремоделирование сердца и фиброз с изменением параметров реполяризации.

Экспериментальные работы также немногочисленны, и их результаты также неоднозначны. В эксперименте на животной модели у собак породы бигль наблюдали снижение уровня экспрессии *TIMP2* и подавление белковой экспрессии *TIMP-2* в тканях мышц предсердия [44]. В эксперименте *in vitro* [45] использованы индуцированные Ang II сердечные фибробласты (CFB), трансфицированные пре-миРНК-214, анти-миРНК-214 и их олигонуклеотиды. Установлено, что по сравнению с контролем экспрессия *TIMP1* увеличивалась в опытных культурах наравне с коллагеном типа I (*COL I*), коллагеном типа III (*COL III*) и трансформирующим фактором роста $-\beta 1$ (*TGF $\beta 1$*).

Трансформирующий фактор роста

Transforming growth factor beta type I (TGF- $\beta 1$) представляет собой повсеместно экспрессируемый полифункциональный цитокин, участвующий во многих физиологических и патологических процессах. Было показано, что TGF- $\beta 1$ имеет фундаментальное значение в развитии, физиологии и патологии сосудистой системы. Согласно литературным данным, TGF- $\beta 1$ может секретироваться несколькими типами клеток, включая мононуклеарные клетки периферической крови, макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, миофибробласты и почечные клетки [46]. Вывод о том, что уровень TGF- $\beta 1$ в периферической крови детерминирован генетически, в настоящее время является доказанным фактом [47].

Хотя аминокислотная последовательность активной формы TGF- $\beta 1$ у млекопитающих высоко консервативна [46], также идентифицированы множественные вариации TGF- $\beta 1$, которые могут вызывать вариативную конститутивную или индуцированную экспрессию TGF- $\beta 1$ или структурные изменения белка и, как следствие, измененную активность TGF- $\beta 1$. К настоящему времени восемь сайтов полиморфизма однонуклеотидных замен и делеции/вставки признаны влияющими на экспрессию и активность TGF- $\beta 1$, включая два сайта в области промотора: rs1800468 ($-800 G/A$) и rs1800469 ($-509 C/T$); два сайта в области сигнального пептида: rs1982073 (868 T/C, Leu10Pro) и rs1800471 (913 G/C, Arg25Pro); и сайт в районе, кодирующем прекурсорную часть белка: rs1800472 (11929 C/T, Thr263Ile) [46–48]. Исследователи уделяют особое внимание следующим полиморфизмам гена TGF- $\beta 1$, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: сайт rs1800469 промотора и сайт первого экзона rs1800471 [48]. Получены данные о значимости носительства вариантных аллелей сайта $-509 C > T$ TGF- $\beta 1$, а также мажорных аллелей сайтов 869 T > C и 915 G > C TGF- $\beta 1$ ассоциированы с более высоким уровнем белка в плазме [49].

Широко изучена роль полиморфизма TGF- $\beta 1$ в развитии атеросклероза. Показано, что некоторые варианты TGF- $\beta 1$ ассоциированы с тяжестью течения атеросклероза коронарных артерий и наследственной предрасположенностью к ИМ, но эта связь неодинакова для разных этнических групп [50]. Так, например, в одном из исследований на популяции западного региона России (Москва) при проведении комплексного анализа ассоциации ИМ с комбинациями аллелей/генотипов трех полиморфных сайтов TGF $\beta 1$ указывает на их кумулятивный эффект.

Анализ предрасположенности к раннему ИМ (≤ 50 лет) выявил положительную ассоциацию аллеля $-509T$ и генотипа $869T/T$ $TGF\beta 1$, а также их аддитивность. Анализ предрасположенности к рецидивирующему ИМ выявил ассоциацию генотипа $-509T/T$ $TGF\beta 1$. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли структурного постоянства гена $TGF-\beta 1$ в предрасположенности к ИМ, включая ранний и рецидивирующий ИМ, у русских [49], тогда как в ряде публикаций не сообщается о значимой связи полиморфизма $TGF\beta 1$ с ИМ у представителей европеоидной расы [51].

Измененная экспрессия $TGF\beta 1$, возникающая из-за множественной вариативности промоторных регионов гена, влияет на широкий спектр нормальных клеточных и патологических процессов, включая фиброзирование миокарда. Как профибротический цитокин, $TGF-\beta 1$ может индуцировать дифференцировку сердечных фибробластов в миофибробласты, что играет важную роль в процессе сердечного фиброза [52]. Научных публикаций о влиянии полиморфизма $TGF\beta 1$ на развитие фиброза и СН крайне мало. Имеются лишь единичные данные, полученные на ограниченных выборках. Так, в одном из последних исследований на смешанной популяции западной части России проанализирована генетическая предрасположенность к фиброзу миокарда у реципиентов трансплантата сердца, обнаружены значимые ассоциации между этим признаком и носительством минорного аллеля rs1800470. Известно, что аллель А этого полиморфного сайта ассоциирован с высоким уровнем $TGF-\beta 1$ в периферической крови, который является мощ-

ным стимулятором продукции ВКМ; а его гиперпродукция связана с фиброзными нарушениями и развитием фиброза миокарда [47].

Эластин

Эластин является одним из основных нерастворимых компонентов ВКМ. Эластические волокна подвержены растяжению и сокращению, они придают ткани важное свойство эластичности и упругости, а также поддерживают архитектуру при многократном растяжении. Зрелые эластические волокна состоят из ядра из тропоэластина, окруженного фибриллинном и микрофибриллами. Эластичность миокарда зависит от соотношения мышечных волокон к фиброзной ткани и плотности сшитого коллагена [53]. Ген эластина человека (ELN) расположен на хромосоме 7 и содержит 34 экзона, каждый из которых кодирует либо гидрофобный, либо сшивающий домен в чередующемся порядке [54] (рис. 1). В течение жизни организма экспрессия гена эластина и синтез белка происходят в узких временных рамках, начиная с позднего эмбрионального развития и заканчивая подростковым возрастом, практически без образования эластина *de novo* на протяжении всей взрослой жизни. Узкие временные рамки экспрессии и синтеза эластина необычны для компонента ВКМ, поскольку, как правило, производство ВКМ является динамичным. Из-за устойчивости эластина и периода полужизни около 70 лет ограниченный период времени экспрессии и синтеза достаточен для того, чтобы белок сохранялся на протяжении всей жизни у большинства видов [53].

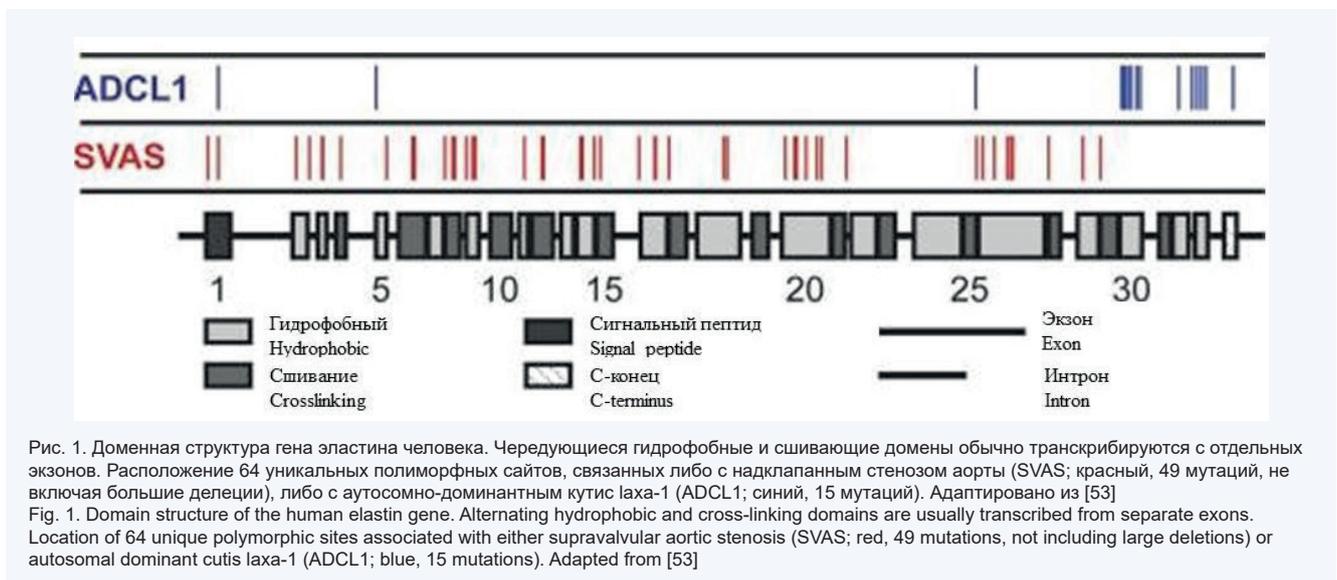


Рис. 1. Доменная структура гена эластина человека. Чередующиеся гидрофобные и сшивающие домены обычно транскрибируются с отдельных экзонов. Расположение 64 уникальных полиморфных сайтов, связанных либо с надклапанным стенозом аорты (SVAS; красный, 49 мутаций, не включая большие делеции), либо с аутосомно-доминантным кутис лаха-1 (ADCL1; синий, 15 мутаций). Адаптировано из [53]

Fig. 1. Domain structure of the human elastin gene. Alternating hydrophobic and cross-linking domains are usually transcribed from separate exons. Location of 64 unique polymorphic sites associated with either supravalvular aortic stenosis (SVAS; red, 49 mutations, not including large deletions) or autosomal dominant cutis laxa-1 (ADCL1; blue, 15 mutations). Adapted from [53]

Описаны мутации в гене эластина, которые вызывают надклапанный стеноз аорты (SVAS), связанный с недостаточностью эластина, и аутосомно-доминантный кутис лаха-1 (ADCL1), связанный с тканеспецифическими дефектами сборки эластических волокон [53]. Приобретенные заболевания, как правило, связаны с деградацией эластических волокон или их биохимической модификацией. Эта деградация инициирует деструктивный каскад ремоделирования артерий, который трудно остановить и нельзя обратить вспять [16], основываясь на уровне современных научных данных.

Изучена роль эластина в развитии СН у пациентов с ИМ. Известно, что после ИМ истончение и расширение фиброзного рубца способствуют прогрессированию СН. Потеря эластина является основным фактором неблагоприятного ремоделирования ВКМ сердца после ИМ, а восстановление эластических свойств области инфаркта может предотвратить дисфункцию желудочков. Это было показано в экспериментальном исследовании, проведенном канадскими учеными. Крысам вводили стромальные клетки костного мозга в зону ИМ для сверхэкспрессии эластина. Гиперэкспрессия эластина в зоне ИМ сохраня-

ла эластическую структуру ВКМ, что, в свою очередь, сохраняло диастолическую функцию, предотвращало развитие дилатации желудочков и СН. Отложение эластина в зоне ИМ было связано с сохранением структурной целостности ткани миокарда по сравнению с контролем. В результате, толщина рубца миокарда и диастолическая растяжимость сохранялись, а распространение инфаркта предотвращалось. Модификация гена эластина имплантированного миообласта может усиливать и поддерживать долгосрочные эффекты сохранения сердечной функции [55].

Однако исследований о роли наследственности в отношении эластина при фиброзировании миокарда недостаточно для формирования объективного представления его механизмах.

Заключение

Таким образом, изучение полиморфных вариантов отдельных генов, участвующих в процессах фиброирования миокарда, представляется крайне актуальным, так как данных о их взаимосвязи с фиброзированием миокарда, особенно при метаболических нарушениях, крайне мало. Дальнейшее изучение данной проблемы необходимо для усовершенствования ранней диагностики фиброза миокарда, в том числе на доклиническом этапе, для разработки терапевтических стратегий эффективных для ингибирования миокардиального фиброза и профилактики развития СН. В целом, основываясь на разрозненных литературных данных, можно говорить и о целесообразности проведения новых научных исследований в этом направлении.

Литература / References

1. Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В., Кашталап В.В., Тарасенко Н.В., Пузырев В.П. и др. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу. *Кардиология*. 2018;58(8):33–44. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10160. Goncharova I.A., Pecherina T.B., Markov A.V., Kashtalap V.V., Tarasenko N.V., Puzyrev V.P. et al. Fibrogenesis genes and susceptibility to coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2018;58(8):33–44. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10160.
2. Ping K., Panagiota C., Frangogiannis N.G. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol. Life Sci.* 2014;71(4): 549–574. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6.
3. Asbun J., Villarreal F.J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(4):693–700. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.050.
4. Bharati S., Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am. Heart J.* 1995;129(2):273–281. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90008-x.
5. Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3933. Pecherina T.B., Kutikhin A.G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3933.
6. Chan J.J., Tay Y. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1310. DOI: 10.3390/ijms19051310.
7. Mattick J.S., Makunin I.V. Non-coding RNA. *Hum. Mol. Genet.* 2006;(1):R17–29. DOI: 10.1093/hmg/ddl046.
8. Panni S., Lovering R.C., Porras P., Orchard S. Non-coding RNA regulatory networks. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2020;1863(6):194417. DOI: 10.1016/j.bbagr.2019.194417.
9. Ramirez-Bello J., Jimenez-Morales M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gac. Med. Mex.* 2017;153(2):238–250.
10. Kwok Z.H., Tay Y. Long noncoding RNAs: Links between human health and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2017;45(3):805–812. DOI: 10.1042/BST20160376.
11. Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018;18(1):5–18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99.
12. Micheletti R., Plaisance I., Abraham B.J., Sarre A., Ching-Chia Ting, Alexanian M. et al. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(395):eaai9118. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai9118.
13. Boon R.A., Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(3):135–142. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.207.
14. Lu P., Ding F., Xiang Y.K., Hao L., Zhao M. Noncoding RNAs in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Cells*. 2022;11(5):777. DOI: 10.3390/cells11050777.
15. Rooij E., Sutherland L.B., Liu N., Williams A.H., McAnally J., Gerard R.D. et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006;103(48):18255–18260. DOI: 10.1073/pnas.0608791103.
16. Ilieva M., Miller H.E., Agarwal A., Paulus G.K., Madsen J.H., Bishop A.J.R. et al. FibroDB: Expression Analysis of Protein-Coding and Long Non-Coding RNA Genes in Fibrosis. *Noncoding RNA*. 2022;28(1):13. DOI: 10.3390/nrna8010013.
17. Trinh K., Julovi S.M., Rogers N.M. The role of matrix proteins in cardiac pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1338. DOI: 10.3390/ijms23031338.
18. Mohammadhosayni M., Khosrojerdi A., Lorian K., Aslani S., Imani D., Razi B. et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) family gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):218. DOI: 10.1186/s12883-020-01804-2.
19. Li T., Lv Z., Jing J.J., Yang J., Yuan Y. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Genet.* 2018;93(1):15–32. DOI: 10.1111/cge.13050.
20. Opstad T.B., Arnesen H., Pettersen A.Å., Seljeflot I. The MMP-9 -1562 C/T polymorphism in the presence of metabolic syndrome increases the risk of clinical events in patients with coronary artery disease. 2014;9(9):e106816 DOI: 10.1371/journal.pone.0106816.
21. Luizon M.R., Belo V.A., Fernandes K.S., Andrade V.L., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects. *Mol. Biol. Rep.* 2016;43(6):463–471. DOI: 10.1007/s11033-016-3993-z.
22. DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:75–100. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
23. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003;92(8):827–839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
24. Velho F.M., Cohen C.R., Santos K.G., Silvello D., Martinelli N., Biolo A. et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: Role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. *J. Card. Fail.* 2011;17(2):115–121. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.09.017.
25. Martin T.N., Penney D.E., Smith J.A., Groenning B.A., Dargie H.J., Hillis G.S. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphisms and changes in left ventricular volume following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2004;94(8):1044–1046. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.064.
26. Lindner D., Zietsch C., Becher P.M., Schulze K., Schultheiss H.P., Tschöpe C. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in human fibroblasts with different origins. *Biochem. Res. Int.* 2012;2012:875742. DOI: 10.1155/2012/875742.
27. Sage E.H., Reed M., Funk S.E., Truong T., Steadele M., Puolakkainen P. et al. Cleavage of the matricellular protein sparc by matrix metalloproteinase 3 produces polypeptides that influence angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 2003;278(39):37849–37857. DOI: 10.1074/jbc.M302946200.
28. Mashhadiabbas F., Neamatzadeh H., Foroughi E., Dastgheib S.A., Farahnak S., Nasiri R. et al. Association of MMP-2-753C>T and MMP-9-1562C>T Polymorphisms with Chronic/Aggressive Periodontitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran. J. Public. Health.* 2019;48(7):1227–1238.
29. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P., Hall M.E., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/physiol.00029.2013.
30. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O., Bickel C., Smieja M., Hafner G. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascu-

- lar disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579–1585. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12.
31. Dai H., Chen L., Gao D., Fei A. Phosphocreatine attenuates isoproterenol-induced cardiac fibrosis and cardiomyocyte apoptosis. *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:5408289. DOI: 10.1155/2019/5408289.
32. Squire I.B., Evans J., Ng L.L., Loftus I.M., Thompson M.M. Plasma mmp-9 and mmp-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10(4):328–333. DOI: 10.1016/j.cardfail.2003.11.003.
33. Wang X., Shi L.Z. Association of matrix metalloproteinase-9 c1562t polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2014;15(3):256–263. DOI: 10.1631/jzus.B1300088.
34. Lacchini R., Metzger I.F., Luizon M., Ishizawa M., Tanus-Santos J.E. Interethnic differences in the distribution of matrix metalloproteinases genetic polymorphisms are consistent with interethnic differences in disease prevalence. *DNA Cell Biol.* 2010;29(11):649–655. DOI: 10.1089/dna.2010.1056.
35. Horwich T.B., Fonarow G.C. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to Incidence of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(4):283–293. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.029.
36. Kremastiotis G., Handa I., Jackson C., George S., Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):23081. DOI: 10.1038/s41598-021-02508-4.
37. Mazuchová J., Halašová E., Mazuch J., Šarlinová M., Valentová V., Franeková M. et al. Investigation of Association between Genetic Polymorphisms of MMP2, MMP8, MMP9 and TIMP2 and Development of Varicose Veins in the Slovak Population – Pilot Study. *Physiol. Res.* 2020;69(3):S443–S454. DOI: 10.33549/physiolres.934597.
38. Kandalam V., Basu R., Moore L., Fan D., Wang X., Jaworski D.M. et al. Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress. *Circulation*. 2011;124(19):2094–2105. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030338.
39. Moore L., Fan D., Basu R., Kandalam V., Kassiri Z. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2012;17(4–5):693–706. DOI: 10.1007/s10741-011-9266-y.
40. Schanz M., Shi J., Wasser C., Alscher M.D., Kimmel M. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin. Cardiol.* 2017;40:485–491. DOI: 10.1002/clc.22683.
41. Fan D., Takawale A., Basu R., Patel V., Lee J., Kandalam V. et al. Differential role of TIMP2 and TIMP3 in cardiac hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 2014;103(2):268–280. DOI: 10.1093/cvr/cvu072.
42. Polina E.R., Araújo R.R.C.V., Sbruzzi R.C., Biolo A., Rohde L.E., Clausell N. et al. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9446. DOI: 10.1038/s41598-018-27857-5.
43. Alp E., Yilmaz A., Tulmac M., Dikmen A.U., Cengel A., Yalcin R. et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33(2):78–85. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.12.002.
44. Lin T.H., Chiu H.C., Lee Y.T., Su H.M., Juo S.H., Voon W.C. et al. The C-allele of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 is associated with increased magnitude of QT dispersion prolongation in elderly Chinese – 4-year follow-up study. *Clin. Chim. Acta.* 2007;386(1–2):87–93. DOI: 10.1016/j.cca.2007.08.004.
45. Jia M., Li Z.B., Li L., Chu H.T., Li Z.Z. Role of matrix metalloproteinase-7 and apoptosis-associated gene expression levels in the pathogenesis of atrial fibrosis in a Beagle dog model. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6967–6973. DOI: 10.3892/mmr.2017.7415.
46. Dong H., Dong S., Zhang L., Gao X., Lv G., Chen W. et al. MicroRNA-214 exerts a Cardio-protective effect by inhibition of fibrosis. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2016;299(10):1348–1357. DOI: 10.1002/ar.23396.
47. Lu Y., Boer J.M.A., Barsova R.M., Favorova O., Goel A., Müller M. et al. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: A meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2012;13:39. DOI: 10.1186/1471-2350-13-39.
48. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 polymorphism of the TGFB1 gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42–46. DOI: 10.32607/actanaturae.11469.
49. Shah R., Hurlley C.K., Posch P.E. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C>T (c. -1347C>T). *Hum. Genet.* 2006;120(4):461–469. DOI: 10.1007/s00439-006-0194-1.
50. Barsova R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Favorov A.V., Sukhinina T.S., Shahnovich R.M. et al. Contribution of the TGFB1 gene to myocardial infarction susceptibility. *Acta Naturae*. 2012;4(2):74–79.
51. Брусенцов Д.А., Никулина С.Ю., Шестерня П.А., Чернова А.А. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) с тяжестью коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):43–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47.
- Brusentsov D.A., Nikulina S.Yu., Shesternya P.A., Chernova A.A. Association of RS1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor β1 (TGF-β1) gene with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(10):43–47. (In Russ.). DOI: org/10.15829/1560-4071-2018-10-43-47.
52. Crobu F., Palumbo L., Franco E., Bergerone S., Carturan S., Guarretera S. et al. Role of TGF-β1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients. *BMC Med. Genet.* 2008;9:13. DOI: 10.1186/1471-2350-9-13.
53. Liu S., Ke W., Liu Y., Zhao Z., An L., You X. et al. Function analysis of differentially expressed microRNAs in TGF-β1-induced cardiac fibroblasts differentiation. *Biosci. Rep.* 2019;39(10):BSR20182048. DOI: 10.1042/BSR20182048.
54. Cociolone A.J., Hawes J.Z., Staiculescu M.C., Johnson E.O., Murshed M., Wagenseil J.E. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315(2):H189–H205. DOI: 10.1152/ajpheart.00087.2018.
55. Tassabehji M., Metcalfe K., Donnai D., Hurst J., Reardon W., Burch M. et al. Elastin: Genomic structure and point mutations in patients with supravalvular aortic stenosis. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6:1029–1036. DOI: 10.1093/hmg/6.7.1029.
56. Li S.H., Sun Z., Guo L., Han M., Wood M.F., Ghosh N. et al. Elastin overexpression by cell-based gene therapy preserves matrix and prevents cardiac dilation. *J. Cell Mol. Med.* 2012;16(10):2429–2439. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01560.x.

Информация о вкладе авторов

Гриценко О.В. участвовала в разработке структуры статьи, написании и редактировании текста, предложила и скомпоновала иллюстративный материал, участвовала в подготовке окончательной версии текста, несет полную ответственность за содержание.

Чумакова Г.А. участвовала в разработке концепции статьи, редактировании текста, утвердила окончательную версию для публикации, несет полную ответственность за содержание.

Понасенко А.В. участвовала в написании и редактировании текста, подготовке окончательной версии текста, несет полную ответственность за содержание.

Груздева О.В. участвовала в разработке концепции статьи, участвовала в редактировании текста, подготовке окончательной версии текста, несет полную ответственность за содержание.

Information on author contributions

Gritsenko O.V. participated in the development of article structure, contributed to writing and revising the manuscript, proposed and created images, prepared the final version of the manuscript, and took full responsibility for the content.

Chumakova G.A. participated in the development of article concept, contributed to revising the manuscript, approved the manuscript for publication, and took full responsibility for the content.

Ponassenko A.V. contributed to writing and revising the text, prepared the final version of the manuscript, and took full responsibility for the content.

Gruzdeva O.V. participated in the development of article concept, contributed to revising the manuscript, approved the manuscript for publication, and took full responsibility for the content.

Сведения об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна, канд. мед. наук, врач кардиолог общепольничного отделения, Алтайский краевой кардиологический диспансер. ORCID 0000-0001-5937-4128.

E-mail: gritzenko.olesia@mail.ru.

Чумакова Галина Александровна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2810-6531.

E-mail: g.a.chumakova@mail.ru.

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: avapanass@mail.ru.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Гриценко Олеся Валерьевна**, e-mail: gritzenko.olesia@mail.ru.

Information about the authors

Olesya V. Gritsenko, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, General Hospital Department, Altai Regional Cardiology Dispensary. ORCID 0000-0001-5937-4128.

E-mail: gritzenko.olesia@mail.ru.

Galina A. Chumakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Altai State Medical University. ORCID 0000-0002-2810-6531.

E-mail: g.a.chumakova@mail.ru.

Anastasia V. Ponasenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: avapanass@mail.ru.

Olga V. Gruzdeva, FSBI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, head of the laboratory for homeostasis research department of diagnosis of cardiovascular diseases, MD, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

 **Olesya V. Gritsenko**, e-mail: gritzenko.olesia@mail.ru.

Received May 24, 2022

Поступила 24.05.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74>
УДК: 616.127-07(053.2)

Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клинические и диагностические особенности (обзор литературы)

И.В. Плотникова, Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова, Е.О. Картофелева,
Ю.Е. Перевозникова, Е.Н. Павлюкова

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

Аннотация

Первичные кардиомиопатии в детском возрасте представляют собой редкое, но серьезное заболевание, которое является частой причиной сердечной недостаточности и наиболее частой причиной трансплантации сердца у детей старше 1 года. За последние десятилетия диагностика кардиомиопатии продвинулась от традиционных клинических подходов к новым генетическим и визуализационным методам. В статье представлен обзор литературных данных о современной классификации первичных педиатрических кардиомиопатий, особенностях клинического течения и визуализации, которая является неотъемлемой частью диагностики на основе первичного морфофункционального фенотипа.

Ключевые слова:	первичные кардиомиопатии, дети, клиника, диагностика.
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:	Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Картофелева Е.О., Перевозникова Ю.Е., Павлюкова Е.Н. Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клинические и диагностические особенности (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):65–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74 .

Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review)

Irina V. Plotnikova, Liliya I. Svintsova, Olga Yu. Dzhaffarova,
Elena O. Kartofeleva, Yulyana E. Perevoznikova, Elena N. Pavlyukova

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

Abstract

Primary cardiomyopathies in childhood are a rare but serious disease that is a common cause of heart failure and the most common reason for heart transplantation in children over one year of age. Over the past decades, the diagnosis of cardiomyopathy has advanced from traditional clinical imaging methods to new genetic and imaging techniques. The article presents a review of the literature data on the modern classification of primary pediatric cardiomyopathies and the features of the clinical course and imaging, which is an integral part of the diagnosis based on the primary morphofunctional phenotype.

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

Keywords:	primary cardiomyopathy, children, clinics, diagnostics.
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:	Plotnikova I.V., Svintsova L.I., Dzhaffarova O.Yu., Kartofeleva E.O., Perevoznikova Y.E., Pavlyukova E.N. Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):65–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74 .

Введение

Среди сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте кардиомиопатии являются достаточно редкой патологией, но довольно серьезной в плане фатального прогноза. К первичным кардиомиопатиям относят группу гетерогенных заболеваний, при которых имеются структурные и/или функциональные нарушения миокарда при отсутствии какой-либо явной причины [1]. Кардиомиопатии могут возникать у детей в любом возрасте и являются частой причиной формирования сердечной недостаточности (СН) и трансплантации сердца [2]. По данным литературы, частота встречаемости детской кардиомиопатии составляет 4,8 на 100 000 младенцев и 1,3–1,5 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [3–5].

Классификация кардиомиопатий

В 1995 г. классификация кардиомиопатий, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, основывалась на доминирующей патофизиологической компоненте и, по возможности, на этиологических и патогенетических факторах. Кардиомиопатии определялись как заболевания миокарда, связанные с сердечной дисфункцией. Они классифицировались как дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная кардиомиопатии и аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (ПЖ). В отдельные группы были выделены неклассифицируемые кардиомиопатии, куда относились фиброэластоз, некомпактный миокард и специфические кардиомиопатии, в основе которых лежали определенные сердечные и системные нарушения [6]. В последующем выявление генетических мутаций привело к спорам относительно критериев классификации. Европейское общество кардиологов (ESC) [7] и Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца (ACC/AHA) [8] предложили различные определения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). В основе определения ГКМП ESC предлагали ориентироваться на морфологию и включать как генетические мутации, так и вторичные формы заболевания. ACC/AHA ограничивало определение ГКМП только изменениями, связанными с саркомерными мутациями. Классификация ACC/AHA не может быть универсально применена к популяции детской кардиомиопатии, потому что генетическое тестирование не является широко распространенным, а результативность тестирования при детской дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) и некомпактном миокарде (НКМП) очень низкая [3, 4]. В 2013 г. была разработана новая классификация кардиомиопатий – MOGE (S), т.к. возникла необходимость описывать данную нозологию путем интеграции нескольких характеристик заболевания: морфофункционального фенотипа, вовлечения органов, генетического или семейного характера насле-

дования и этиологии (генетической или не генетической). Морфофункциональный фенотип является высшей категорией в иерархии, поскольку служит основой для диагностики и лечения. Например, пациенты, не имеющие фенотипа заболевания, хотя и с наличием известного патологического гена, не считаются больными [1].

Детские кардиомиопатии обычно классифицируются в соответствии с фенотипическими признаками [9, 10]. В дополнение к стандартным фенотипам ДКМП, ГКМП, РКМП, НКМП у детей встречается «смешанный» фенотип, который затрудняет определение основного фенотипа. Например, ГКМП, в основе которой лежат саркомерные нарушения, может на определенном этапе заболевания переходить в ДКМП. Некомпактный миокард можно увидеть изолированно или в комбинации с другими фенотипами, а именно с фенотипом ГКМП или ДКМП [11].

В крупных популяционных исследованиях подтипы кардиомиопатий в детском возрасте были классифицированы по морфофункциональному фенотипу миокарда [2]. По данным ряда авторов изменения в сердце у 50% детей и подростков с кардиомиопатиями были описаны как проявления дилатационного фенотипа, при этом у 10–25% обследованных в этой группе гемодинамические нарушения анамнестически были связаны с перенесенным острым миокардитом. Гипертрофический фенотип среди детей с кардиомиопатиями встречался несколько реже по сравнению с дилатационным, и составил от 35 до 50% случаев [2, 3]. D. Nandi с соавт. отмечают, что частота выявления ГКМП была в 3 раза выше у детей в возрасте младше 1 года, чем у детей старшего возраста, причем авторами было выявлено бимодальное распределение возраста выявления заболевания с пиками в возрасте менее одного года и в более позднем детстве / раннем подростковом возрасте [5]. Рестриктивный фенотип кардиомиопатии выявлен менее, чем в 5% случаев педиатрических кардиомиопатий, причем около 30% пациентов имели смешанный фенотип РКМП/ГКМП [12]. Некомпактный миокард, так называемая недифференцированная (некомпактная) форма, встречалась в детском возрасте приблизительно у 5% пациентов с кардиомиопатиями [2]. По мнению ряда авторов, истинная заболеваемость НКМП может быть выше, чем предполагалось ранее, т.к. стандартизированный подход к постановке этого диагноза появился относительно недавно [9, 11]. J.L. Jefferies с соавт. сообщили о том, что, по данным педиатрического регистра кардиомиопатий, в 23% случаях НКМП встречалась как изолированный фенотип, в 59% – как смешанный фенотип НКМП/ДКМП, в 11% – как смешанный фенотип НКМП/ГКМП и в 8% случаях НКМП рассматривалась как неопределенный фенотип [9]. На самом деле классификация кардиомиопатий очень сложна, поскольку случаи могут быть классифицированы как более чем один тип или переходить от одного типа к другому.

За последние 25 лет достигнут невероятный прогресс в выяснении генетических компонентов кардиомиопатии. Генетическое тестирование позволяет более точно классифицировать пациентов с кардиомиопатиями в соответствии с молекулярной этиологией, изучить патофизиологию специфических вариантов гена, выявлять лиц без клинической симптоматики, которые могут иметь повышенный риск развития заболевания [13].

Генетическое тестирование при детской кардиомиопатии – важная часть диагностики и классификации. В 2021 г. были получены данные многоцентрового исследования, где на основании генетического тестирования выявили патогенные или вероятно патогенные варианты у 32% детей (49/152) с семейной и идиопатической детской кардиомиопатией [14]. Авторы сообщают о генетической неоднородности детских кардиомиопатий с множеством различных причинных генов и множественными мутациями в каждом гене [14]. Так, вариант гена *MYH7* может быть причиной как гипертрофической, так и дилатационной кардиомиопатии. В то же время гипертрофический фенотип может формироваться как под влиянием гена *MYH7*, так и *MYBPC3* [15]. У детей с кардиомиопатиями были обнаружены мутации в генах, кодирующих компоненты саркомера или костамера, Z-диапазон, ядерную мембрану, десмосому, белки, ответственные за кальциевый обмен и митохондриальные белки [14].

Существует несколько способов наследования кардиомиопатий, включая аутосомный-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный и митохондриальный. Аутосомно-доминантное наследование наиболее часто наблюдается при семейной изолированной кардиомиопатии, диагностированной в детстве. Варианты кардиомиопатий могут передаваться по наследству или возникать *de novo* [2, 3]. Выявление множественных мутаций в одном или нескольких генах объясняет лишь небольшое количество наблюдаемых клинических случаев кардиомиопатий [3]. В педиатрии генетическое тестирование не является рутинным в диагностическом алгоритме кардиомиопатий. В то же время в последнее десятилетие ряд исследований в этом направлении подтверждают тот факт, что окончательный молекулярно-генетический диагноз может быть поставлен у значительной части детей, для которых причина и наследственный характер кардиомиопатии ранее были неизвестны [16]. Барьеры для генетического тестирования детской кардиомиопатии должны быть выявлены и устранены, чтобы сделать тестирование более доступным.

Клиническая картина

Клиническая картина кардиомиопатии зависит от наличия симптомов СН, которые обусловлены фенотипом кардиомиопатии и степенью ее тяжести [3, 4]. При кардиомиопатии признаки СН могут отсутствовать, а могут иметь прогрессирующее течение, приводящее к ухудшению сердечной функции, возникновению аритмий, вплоть до внезапной сердечной смерти (ВСС) [17]. Рассмотрим более подробно особенности клинической картины при разных фенотипах первичных кардиомиопатий.

Дилатационная кардиомиопатия характеризуется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией. При этом фенотипе кардиомиопатии 75–80% детей имеют признаки и симптомы СН, с особенностями в зависимости от этапа заболевания и возраста ребенка. Манифестация заболевания может быть в любом возрас-

те [17]. На ранних этапах заболевание протекает мало- или бессимптомно, субъективные проявления нередко отсутствуют, дети не предъявляют жалоб. Изменения в сердце часто выявляют случайно при профилактических осмотрах или при обращении к врачу по другому поводу, что объясняет позднее выявление патологии у ряда пациентов. У младенцев и детей младшего возраста ведущим клиническим симптомом является задержка физического развития, одышка, которая изначально появляется при физической нагрузке (кормлении), повышенная потливость, беспокойство, отказ от грудного кормления, гепатомегалия, диспептические явления. В более старшем возрасте одним из первых клинических симптомов может быть быстрая утомляемость, одышка при физической нагрузке, головокружение, синкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При естественном течении заболевания все клинические симптомы прогрессируют [18, 19].

Для определения функционального класса (ФК) СН у детей раннего и дошкольного возраста используется классификация Ross, для определения стадии можно использовать классификацию, предложенную Н.А. Белоконов. В школьном и подростковом возрасте для определения ФК и тяжести СН может быть использована национальная классификация хронической СН, в основе которой лежит классификация NYHA (New York Heart Association) и классификация В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско [20].

Гипертрофическая кардиомиопатия – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание сердечной мышцы, которое характеризуется изолированной прогрессирующей гипертрофией левого и/или правого желудочка в отсутствие другого сердечного или системного заболевания, типичными гистопатологическими изменениями (фиброз и нарушение структуры миоцитов), наличием диастолической и систолической дисфункции желудочков, возникновением жизнеугрожающих аритмий [19, 21]. Патогенная мутация при ГКМП инициирует пожизненный процесс ремоделирования в миокарде, который проявляется различными клиническими стадиями заболевания [22]. Болезнь изначально начинается с «негипертрофической ГКМП», которая характеризуется отсутствием гипертрофии ЛЖ у лиц с мутациями, вызывающими данное заболевание (стадия 0). Лица на этой стадии определяются как «генотип-положительный/фенотип-отрицательный» (генотип +/фенотип–). Таким пациентам рекомендуют ставить диагноз «доклиническая ГКМП» или «ГКМП без клинических признаков» [23].

Стадия I заболевания определяется развитием гипертрофии ЛЖ. В первую очередь возникают гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) в выводном отделе ЛЖ с обструкцией выходного тракта ЛЖ или без нее, гиперконтрактильность ЛЖ, снижение толерантности к физической нагрузке или перемежающаяся боль в груди. На этом этапе могут возникать аритмии. Эта стадия начинается примерно у половины пациентов к третьему десятилетию жизни и примерно у трех четвертей – к шестому десятилетию [22]. Риск ВСС, как правило, низкий, но могут возникать потенциально злокачественные аритмии, особенно у пациентов с мутацией в гене сердечного тропонина T [23].

На II стадии заболевания происходит дальнейшее увеличение толщины стенок ЛЖ с развитием фиброза. Гемодинамическими признаками на этой стадии являются вариабельность сократительной функции ЛЖ от

низкой до нормальной, диастолическая дисфункция от первой градации до рестриктивного варианта. Вследствие дилатации полостей предсердий могут регистрироваться экстрасистолия, фибрилляция предсердий. При наличии обструкции на уровне папиллярных мышц может формироваться апикальная аневризма. Клинические данные неблагоприятного ремоделирования могут широко варьировать – от легких до тяжелых проявлений [22].

Стадия III представляет собой необратимую «конечную стадию» заболевания с высокой смертностью. Стадия характеризуется крайней степенью фиброза ЛЖ, прогрессированием дилатации ЛЖ, дилатацией предсердий, систолической и диастолической дисфункцией, связанной с гемодинамической декомпенсацией, осложнениями, связанными с рефрактерной застойной СН, ведущими к трансплантации сердца или смерти [24].

У большинства пациентов заболевание начинается в возрасте от 20 до 50 лет [25], есть группы пациентов, у которых дебют заболевания начинается в детском возрасте [4, 5]. У большинства детей ГКМП протекает бессимптомно. Если симптомы присутствуют, они чаще всего являются результатом обструкции выходного тракта ЛЖ. Все пациенты с ГКМП подвержены риску ВСС, которая, к сожалению, может быть единственной формой проявления заболевания [26]. Наличие или тяжесть обструкции выходного тракта ЛЖ не коррелирует с риском внезапной смерти [19]. В 1917 г. были опубликованы результаты метаанализа клинических факторов риска ВСС при ГКМП в детском возрасте. Авторы показали, что неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), необъяснимый обморок в анамнезе и крайняя степень гипертрофии ЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ > 30 мм или z-score > 6) могут быть предикторами ВСС у детей. Тем не менее, авторы отметили, что доказательная база для отдельных факторов риска не является достаточно сильной, необходимы крупные проспективные исследования стратификации риска ВСС у детей с ГКМП [27].

В большинстве случаев заболевание выявляется случайно при обследовании детей по поводу систолического шума в сердце или в связи с возникающими болями в области сердца при физической нагрузке [17, 21]. Наиболее частые клинические проявления заболевания – одышка при физической нагрузке, болевые ощущения в грудной клетке, нарушения ритма сердца (сердцебиение, перебои), головокружение, синкопальные состояния. Приступы головокружения, резкой слабости, переходящие в обмороки, возникают, как правило, на фоне физической нагрузки. Основным аускультативным признаком ГКМП является систолический шум по типу «crescendo decrescendo», усиление шума при пробе Вальсальвы или в положении стоя [19, 21]. Аритмический синдром определяет клиническое и прогностическое значение заболевания. Аритмии при ГКМП вызываются как первичными мутационными эффектами (нарушение кальциевого обмена, вызывающее триггерную активность за счет электрической постдеполяризации [28]), так и вторичными эффектами (гипертрофия кардиомиоцитов, увеличивающая автоматизм миоцитов и фиброз миокарда, запускаящий механизм reentry [23]). Спектр аритмий у детей с ГКМП чрезвычайно широк, это могут быть как брадиаритмии, так и тахикардии. Тахикардии проявляются пароксизмами трепетаний предсердий, суправентрикулярной тахикардией, залпами ЖТ. Устойчивая ЖТ является одним из главных факторов риска внезапной смерти и требует

немедленного вмешательства [26, 29]. Остановка сердца или внезапная смерть могут быть единственными клиническими проявлениями у ранее здорового ребенка. У детей старшего возраста может наблюдаться прогрессирующая дисфункция и дилатация ЛЖ с переходом в ДКМП и хроническую СН [30].

Пациенты с ГКМП в детском возрасте имеют свои особенности в клинических характеристиках, генотипе и сердечно-сосудистых исходах. В этой группе пациентов более вероятно развитие саркомерной болезни, более высокий риск желудочковых аритмий и более высокая частота тяжелой СН (особенно у детей до года), чем у пациентов, у которых заболевание диагностируется во взрослом возрасте [30].

Рестриктивная кардиомиопатия – это редкая форма заболевания сердечной мышцы, для которой характерны нормальный или уменьшенный объем обоих желудочков, связанный с расширением обоих предсердий, нормальной толщиной стенки ЛЖ, нарушение наполнения желудочков с рестриктивной физиологией и нормальной (или почти нормальной) «систолической функцией». Среди других первичных кардиомиопатий, диагностированных в детстве, РКМП имеет более высокие показатели смертности: 63% в течение 3 лет после постановки диагноза и 75% в течение 6 лет после постановки диагноза; трансплантация сердца является единственным эффективным методом лечения [12]. Почти четверть пациентов с РКМП имеют семейный анамнез кардиомиопатии [17].

Клиническая картина РКМП в детской популяции может сильно варьировать от бессимптомного течения до право- и/или левожелудочковой СН с легочной гипертензией. В анамнезе могут быть частые респираторные инфекции [12]. Непереносимость физической нагрузки является ранним симптомом РКМП, поскольку увеличение частоты сердечных сокращений может привести к значительному снижению диастолического наполнения желудочков и сердечного выброса [31]. Бивентрикулярная систолическая функция обычно остается нормальной до поздних стадий заболевания. Клиническая картина РКМП характеризуется одышкой, плохим аппетитом, асцитом, периферическими отеками и гепатомегалией. Прогрессирующее увеличение предсердий может привести к возникновению предсердных аритмий и тромбоэмболических осложнений. Следует отметить, что клиническая оценка детей с РКМП затруднена из-за неспецифичности данных, что приводит к некоторой задержке в постановке правильного диагноза [12]. Внезапная смерть возникает примерно у 25% детей с РКМП, при этом ежегодная смертность составляет 7%. Ее основной причиной являются ишемия сердца, аритмии и тромбоэмболические осложнения [12].

Некомпактность ЛЖ представляет собой гетерогенную форму кардиомиопатии, характеризующуюся чрезмерной трабекуляцией левого или обоих желудочков с глубокими межтрабекулярными углублениями, чаще всего поражающую верхушку ЛЖ [32]. До настоящего времени в научном сообществе продолжается дискуссия о том, является ли данная кардиомиопатия отдельной единицей или морфологическим фенотипом [32, 33]. Патологическая анатомия НКМП до конца не изучена, существуют разные теории образования обширных трабекул. Одной из них является остановка нормального эндомиокардиального морфогенеза с отсутствием уплотнения трабекул, что

приводит к формированию гипертрабекулярного сотового миокарда [32].

В педиатрической практике пациенты с НКМП могут иметь признаки других первичных кардиомиопатий, врожденных пороков сердца и нарушений ритма [33]. В популяции детей и подростков с кардиомиопатиями 30,4% НКМП имеют характеристики ДКМП; 18,7% – характеристики ГКМП; 17,9% – характеристики как ДКМП, так и ГКМП. Только 32,2% детей и подростков имеют признаки изолированного НКМП [34]. Генетическое тестирование выявляет мутации в 30–45% случаев, чаще всего обнаруживаются саркомерные мутации [35].

По данным ряда авторов, треть детей с НКМП имеют бессимптомное течение, диагноз устанавливается случайно при рутинном обследовании. У остальных пациентов в клинической картине могут выявляться признаки застойной СН, различные аритмии и тромбоэмболии [32]. В проспективном наблюдении 242 детей с НКМП при первичном обследовании у 25% пациентов были выявлены признаки застойной СН, у 17% – обнаружены аритмии или было подозрение на них, у 19% – выявлены патологические шумы в сердце, а 37% детей не имели признаков сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Положительный семейный анамнез по кардиомиопатии присутствовал в 23% всех случаев и только 25% этой подгруппы имели семейный анамнез по НКМП. У большинства пациентов аритмии возникли в ходе последующего наблюдения, в среднем через 27 мес. после первичного обследования (диапазон от 1 до 143 мес.). Основными факторами риска смерти или трансплантации у детей с НКМП были наличие систолической дисфункции и/или аритмии. За 19-летний период наблюдения ВСС произошла в 6,2% случаев, из которых у 95% пациентов была систолическая дисфункция, а у 60% – зарегистрированная аритмия [36].

По данным регистра детской кардиомиопатии, дети с изолированным фенотипом НКМП без нарушения гемодинамики имеют более благоприятный исход, чем дети с НКМП с фенотипом ДКМП и ГКМП. Тем не менее дети с изолированным фенотипом НКМП требуют постоянного наблюдения из-за возможного прогрессирования заболевания до ассоциированного фенотипа кардиомиопатии с риском летального исхода [9].

Диагностика

Визуализация является неотъемлемой частью процесса диагностики и классификации кардиомиопатий на основе первичного морфофункционального фенотипа. Для скрининга, диагностики, стратификации риска, прогноза и лечения кардиомиопатии требуется мультимодальная визуализация [37, 38].

Эхокардиография – надежный диагностический метод диагностики кардиомиопатии. Эхокардиографические критерии в педиатрии могут различаться в зависимости от типов кардиомиопатий. Для определения морфофункционального фенотипа кардиомиопатии обычно измеряют размеры, объемы и толщину стенок желудочков / МЖП, паттерны волн E и A, время наполнения ЛЖ, атриовентрикулярную синхронность и т.д. Для выявления диастолической функции ЛЖ на ранних стадиях заболевания целесообразно использовать тканевое доплеровское исследование скорости движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов. Анализ систолической функции ЛЖ можно провести по показателям сократимости желудочков (dP/dt), деформа-

ции ЛЖ [2, 39]. В педиатрии необходимо определять отклонения от нормы с учетом весо-ростовых показателей ребенка в последовательных ультразвуковых исследованиях для подтверждения прогрессирования, стабильности или регресса заболевания [40, 41]. Остановимся более подробно на интерпретации ультразвуковых параметров и морфофункциональных изменений при разных фенотипах кардиомиопатии в детском возрасте.

Первичным диагностическим критерием ДКМП является дилатированный ЛЖ с систолической дисфункцией [3]. Помимо дилатации ЛЖ, к одному из морфологических признаков относят сферификацию его полости. Расширение фиброзного кольца митрального клапана (МК), вследствие дилатации полостей ЛЖ или ЛЖ с левым предсердием (ЛП), обуславливает развитие митральной регургитации. При прогрессировании заболевания в патологический процесс, помимо ЛЖ, вовлекается и ПЖ, который имеет все признаки дилатации и снижения сократительной способности с сопутствующей регургитацией на трикуспидальном клапане (ТК), вторичной как по отношению к дилатации кольца ТК, так и по отношению к повышению давления в системе малого круга кровообращения. Дилатация и дисфункция ПЖ имеют прогностическое значение и коррелируют с ухудшением функционального состояния и прогрессирующей недостаточностью ЛЖ [42].

Снижение контрактильности ЛЖ приводит к уменьшению ударного объема и сердечного выброса. Неполное опорожнение желудочков увеличивает конечное диастолическое давление (КДД) и конечный систолический объем. Повышенное КДД в ЛЖ передается на сосудистую сеть легких, что приводит к повышенному гидростатическому давлению в системе малого круга кровообращения, которое впоследствии может привести к отеку легких. В правой части сердца повышенное давление передается в системный венозный кровоток, вызывая периферический отек и застой в большом круге кровообращения [2, 42].

У данной категории детей выявляется снижение деформационных свойств ЛЖ, в первую очередь снижение деформации ЛЖ в продольном направлении. На группах детей с ДКМП проведено всего лишь несколько исследований, в которых прогностического значения величины глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении пока не установлено [39].

Эхокардиографическое исследование является основным методом визуализации, используемым при обследовании пациента с ГКМП для исключения структурного заболевания сердца, а также для оценки морфологии и функции миокарда [38]. ГКМП характеризуется асимметричной или симметричной гипертрофией ЛЖ с увеличением его массы. Гипертрофия ЛЖ у взрослых определяется толщиной стенки, равной или превышающей 15 мм в одном или нескольких сегментах миокарда ЛЖ, а также равной или превышающей 13 мм у родственников пациентов первой степени родства [7, 23, 43]. У детей гипертрофия миокарда определяется по z-score > 2 в популяции соответствующего возраста и пола [41]. Гипертрофия при ГКМП обычно асимметрична, при этом наиболее выраженная гипертрофия затрагивает базальную часть МЖП. Иногда гипертрофия миокарда ограничивается другими областями миокарда, такими как верхушка, средняя часть и задняя стенка ЛЖ. Кроме того, у пациентов с ГКМП присутствуют дополнительные признаки, которые, хотя и неспецифичны, могут помочь

в диагностике. К таким признакам относят аномалии папиллярных мышц (гипертрофические, раздвоенные или трехраздельные, с апикальным прикреплением), ложные сухожилия, расщелины или крипты миокарда, аневризмы или аномалии МК и подклапанной структуры (удлиненные створки МК с/без систолического движения вперед (SAM)) [38]. Систолическое движение передней створки МК может способствовать обструкции выходного отдела ЛЖ (ВОЛЖ). Наличие обструкции ВО ЛЖ определяется как пиковый градиент выше 30 мм рт. ст. и позволяет различать обструктивную и необструктивную ГКМП, что имеет важное терапевтическое и прогностическое значение [43]. Поражение ПЖ встречается в 28–44% всех случаев ГКМП, чаще всего в средней и апикальной его частях [44].

Оценка сократительной функции ЛЖ или фракции выброса (ФВ) ЛЖ является важным предиктором прогноза заболевания. Фракция выброса ЛЖ повышена на первых клинических стадиях ГКМП и снижена на терминальной стадии [23]. Пациенты с ФВ ЛЖ <50% имеют прогностически неблагоприятное течение и для них, в соответствии с последними рекомендациями американской коллегии кардиологов, должен быть рассмотрен вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора с профилактической целью [43].

Для ГКМП характерна диастолическая дисфункция, которая может предшествовать фенотипической гипертрофии у ген-положительных пациентов [45]. Оценка диастолической функции у детей является сложной задачей, так как воспроизводимость и согласованность результатов между исследователями ограничены, а результаты плохо связаны с инвазивной гемодинамикой и часто не позволяют различить фенотипы кардиомиопатии [46]. Диастолическую дисфункцию при ГКМП часто выявляют по увеличению предсердий и изменению скоростных показателей при доплеровской визуализации тканей. Максимальная толщина стенки ЛЖ, диаметр ЛП и градиент на ВОЛЖ были включены в модель прогнозирования риска ВСС у пациентов с ГКМП [7]. На сегодняшний день отсутствуют четкие пороговые значения нормативных показателей деформации ЛЖ из-за отсутствия стандартизации. Несмотря на этот факт, A. Tower-Rader с соавт. показали, что только нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ было связано с худшими исходами при ГКМП у взрослых пациентов, а показатели циркулярной деформации, ротации и скручивания ЛЖ были не достоверными в этом аспекте [47]. В педиатрии такие исследования малочисленны. Ряд авторов показали, что у детей с генотип-позитивной и фенотип-негативной ГКМП уже наблюдается повышенная ротация и скручивание ЛЖ, при этом апикальная ротация имеет хорошую чувствительность и специфичность для прогнозирования формирования гипертрофии миокарда и может быть ранним маркером прогрессирования заболевания. Авторы уточняют, что при апикальной форме ГКМП апикальная ротация снижена [48]. Таким образом, механика вращения является потенциальным инструментом для скрининга ГКМП у детей и многообещающим направлением дальнейших исследований в этой области [39].

Эхокардиография играет важную роль в диагностике РКМП. Выраженное биатриальное расширение с нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ рассматривается как патогномичный признак этой кардиомиопатии. Для РКМП характерно наличие рестриктивного диастолического наполнения, нормальный размер и от-

сутствие увеличения массы ЛЖ, нормальная функция левого и правого желудочков и отсутствие каких-либо других кардиальных или перикардиальных нарушений [49].

Нарушение эластичности желудочков при РКМП увеличивает КДД наполнения ЛЖ, которое передается в предсердия во время диастолы. Поскольку предсердия тонкостенные и растяжимые, видимым результатом является заметное увеличение предсердий, которое не вызвано атриовентрикулярной регургитацией или обструкцией митрального и трикуспидального клапанов. Увеличение предсердий, характерное для РКМП, обычно распознается по выраженному биатриальному увеличению, которое указывает на диастолическое нарушение, увеличение жесткости как ПЖ, так и ЛЖ [12].

Диагностика некомпактного миокарда ЛЖ остается сложной задачей за исключением самых тяжелых случаев [50]. Эхокардиография при НКМП является методом визуализации первой линии, как для количественной оценки, так и для локализации трабекул: чаще всего поражаются верхушка и латеральные сегменты [37]. За последние 30 лет были предложены различные эхокардиографические критерии, чтобы отличить некомпактный миокард ЛЖ от физиологического увеличения трабекулярности и других форм кардиомиопатии. Так, с помощью ЭхоКГ можно измерить расстояние от поверхности эпикарда до впадины трабекул (X) и расстояние от поверхности эпикарда до вершины трабекул (Y) в проекциях по короткой оси. Отношение X/Y $\leq 0,5$ в конце диастолы является диагностическим признаком НКМП [37]. В 2019 г. были предложены Роттердамские критерии, сочетающие в себе как традиционные критерии трабекул («критерии Jenni»), так и толщину перегородки [32]. Согласно этим критериям, к ультразвуковым особенностям НКМП относят: атипичное сегментарное миокардиальное утолщение ЛЖ или ПЖ благодаря гипертрабекуляции с двухслойным паттерном; утолщенный некомпактный (NC) эндокардиальный слой с компактным (C) тонким эпикардиальным слоем; соотношение NC/C > 2 в левой парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ; сегментарная или общая дисфункция сердца; отсутствие септальной гипертрофии (<12 мм) [32].

Использование спекл-трекинг ЭхоКГ помогает выявить субклиническую дисфункцию миокарда [37], а различные исследования показали диагностическую ценность этого метода для дифференциации НКМП от здорового сердца [51]. В педиатрии проведено всего 4 исследования по оценке деформации миокарда при НКМП, возраст пациентов варьировал от 7,2 до 12,1 лет. В этих исследованиях значения глобальной деформации ЛЖ варьировали от –14,9% до –24,6%. в зависимости от исследуемых сегментов. Описаны случаи НКМП, где было обнаружено уменьшение апикальной ротации [39]. Достоверных данных о его прогностических критериях нет, необходимы дальнейшие исследования.

Наряду с ЭхоКГ, всем пациентам с кардиомиопатиями следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца для уточнения морфологического фенотипа [37]. Помимо выявления увеличенных размеров камер сердца, толщины его стенок и массы желудочков, данный метод позволяет провести функциональную оценку показателей миокарда, включая скорость кровотока, наличие шунтов и аномального движения регионарных стенок. Кроме того, возможна оценка структуры миокарда: характеристика тканей фиброзного рубца, интерстициального фиброза, отека и гиперемии, что может помочь

определить этиологию кардиомиопатии. МРТ повышает точность измерения движения, размера и функции ПЖ [2, 37].

МРТ следует выполнять по крайней мере один раз у всех пациентов с ДКМП, так как это метод золотого стандарта для оценки бивентрикулярных объемов, систолической функции и характеристики ткани. Позднее контрастирование гадолинием (late gadolinium enhancement, LGE) часто встречается при ДКМП и свидетельствует о миокардиальном фиброзе [52]. LGE постоянно описывается как сильный и независимый предиктор исходов при ДКМП, а его отсутствие связано с обратным ремоделированием, что повышает выживаемость пациентов [37]. Следует отметить, что LGE демонстрирует возрастающую прогностическую ценность по сравнению с ФВ ЛЖ даже у пациентов с легкой или умеренной систолической дисфункцией [52]. G. Casas и J.F. Rodríguez-Palomares в литературном обзоре, посвященном мультимодальной визуализации при кардиомиопатиях, представили основные прогностические данные визуализации при ДКМП: ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; систолическая дисфункция ПЖ (ФВ $< 45\%$); значительная (вторичная) митральная недостаточность; прогрессирующая диастолическая дисфункция; нарушение механики ЛЖ; наличие, распространение, характер и прогрессирование LGE; повышенные значения картирования T1 и внеклеточного объема (extracellular volume, ECV) [37].

МРТ стала золотым стандартом для оценки ГКМП и должна выполняться всем пациентам [38]. Помимо более точного измерения толщины стенки ЛЖ и ФВ ЛЖ, МРТ позволяет характеризовать структуру миокарда с помощью последовательностей LGE, который является частой находкой при ГКМП (около 60% пациентов) и коррелирует с наличием миокардиального фиброза [53, 54]. Как и при ДКМП, накопление LGE при ГКМП ассоциируется с неблагоприятными исходами и особенно с риском ВСС [53]. Количественное определение LGE, рассчитанное как процент от общей массы ЛЖ, стало важным предиктором ВСС, как при обструктивной, так и при необструктивной ГКМП [53, 54]. При значениях LGE $> 15\%$ его можно рассматривать как маркер риска развития ВСС [43]. Напротив, исходы у пациентов с низким количеством LGE ($< 5\%$) сопоставимы с исходами без LGE [54].

Таким образом, «большой объем» LGE был включен в качестве критерия профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора в американские рекомендации для пациентов с ГКМП. Согласно данным рекомендациям, МРТ пациентам с ГКМП необходимо проводить каждые 3–5 лет для оценки прогрессирования заболевания [43]. Картирование T1 и T2 и ECV позволяют проводить количественный анализ структуры миокарда и являются более чувствительными показателями для обнаружения фиброза, чем LGE [37]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для подтверждения прогностического значения последовательностей картирования, чтобы полностью включить их в повседневную клиническую практику.

Применение МРТ, по сравнению с трансторакальным ЭхоКГ, при РКМП позволяет характеризовать состояние миокарда (фиброз или аномальные отложения в интерстиции) и диагностировать данное заболевание уже на ранних стадиях [37].

МРТ следует проводить всем пациентам с НКМП. Существует несколько различных методов, которые были

предложены для диагностики НКМП с использованием МРТ [37]. Так, S.E. Peterson с соавт. предложили в качестве маркера НКМП использовать конечно-диастолическое отношение NC:C $\geq 2,3$, измеренное в проекциях по длинной оси на месте с наиболее выраженными трабекулами, а R.B. Stacey и соавт. – конечно-систолическое отношение NC:C > 2 в проекциях по короткой оси [55, 56]. M. Grothoff и соавт. скомбинировал и расширил критерии МРТ для диагностики и дифференциации НКМП от других кардиомиопатий, используя четыре основных критерия: процент некомпактной массы миокарда ЛЖ ($> 25\%$), общее количество некомпактной массы миокарда ЛЖ ($> 15 \text{ г/м}^2$), соотношение NC:C $\geq 3:1$ по крайней мере в одном из сегментов 1–3 или 7–16, за исключением апикального сегмента 17, и соотношение NC:C в сегментах 4–6 $\geq 2:1$ [57]. По данным ряда авторов, накопление LGE при НКМП встречается реже, чем у пациентов с ДКМП или ГКМП, не всегда связано с наиболее гипертрофическими сегментами и является мощным и независимым предиктором неблагоприятного исхода [58]. Следует отметить, что пациенты с НКМП с сохраненной ФВ ЛЖ и отрицательным значением LGE имеют отличный прогноз, в то время как пациенты с положительным значением LGE имеют повышенный риск независимо от ФВ ЛЖ [58].

Компьютерная томография (КТ) – это метод визуализации второго уровня, который наиболее полезен для определения анатомических нарушений, аномалий коронарных артерий, оценки перикарда на предмет каких-либо признаков констрикции у пациентов с возможным рестриктивным фенотипом [2]. КТ сердца обычно используется для исключения ишемической болезни сердца, которая в детском возрасте встречается редко. Недавние исследования показали способность КТ с отсроченным усилением выявлять миокардиальный фиброз с эффективностью, сравнимой с LGE по МРТ [59]. В 2021 г. были опубликованы данные крупного популяционного исследования, которое показало, что повышенная трабекуляция ЛЖ, измеренная с помощью КТ, связана с повышенной частотой серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в общей популяции [60]. Пациентов с кардиомиопатиями с плохими окнами эхокардиографии и противопоказаниями к МРТ можно визуализировать с помощью КТ.

Катетеризация сердца редко используется для оценки морфологии детских кардиомиопатий. Данный метод служит для оценки гемодинамики, расчета сопротивления легочных сосудов, получения эндомикардиальной биопсии для диагностических целей и лечения пациентов с поддающимися лечению поражениями [2].

При диагностике первичных кардиомиопатий необходимо исключить вторичный характер изменений в миокарде. Если существующие методы визуализации не могут ответить на этот вопрос, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) поможет установить причины вторичных кардиомиопатий [2]. Одним из исходов миокардита является воспалительная ДКМП. Золотым стандартом диагностики основных причин миокардита и воспалительной кардиомиопатии является гистологический, иммуногистологический анализ образцов ЭМБ. Персистирующие вирусные инфекции и инфекционно-ассоциированные или постинфекционные воспалительные процессы миокарда могут быть ключевыми патологическими механизмами прогрессирования миокардита в кардиомиопатию [1]. С помощью ЭМБ можно обнаружить, например, наличие

отложенной амилоида или железа, чтобы подтвердить или исключить некоторые вторичные РКМП, выявить очаговое и интерстициальное фиброзное замещение миокарда при ГКМП [2].

Заключение

Первичные кардиомиопатии в детском возрасте представляют собой редкое, но серьезное заболевание, которое часто приводит к СН и является наиболее частой причиной трансплантации сердца у детей старше 1 года. Клиническая картина кардиомиопатий в детском возрасте широко варьирует от бессимптомной до застойной СН и внезапной остановки сердца. Диагностические

подходы при кардиомиопатиях разнообразны. Визуализация является неотъемлемой частью диагностики и классификации кардиомиопатий на основе первичного морфофункционального фенотипа. Мультимодальная визуализация сердца служит важным инструментом для скрининга, диагностики, стратификации риска, прогноза и лечения кардиомиопатий. Будущие фундаментальные исследования целесообразно сосредоточить на изучении не только генетической структуры кардиомиопатий для идентификации новых терапевтических мишеней, но и на улучшении диагностической визуализации с целью ранней диагностики заболевания и формирования групп риска.

Литература / References

1. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J. Cardiol.* 2014;6(6):478–494. DOI: 10.4330/wjcv.6.i6.478.
2. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D. et al. Cardiomyopathy in children: Classification and diagnosis: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(1):e9–e68. DOI: 10.1161/cir.0000000000000682.
3. Lee T.M., Hsu D.T., Kantor P., Towbin J.A., Ware S.M., Colan S.D. et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circ. Res.* 2017;121(7):855–873. DOI: 10.1161/circresaha.116.309386.
4. Yuan S.-M. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59(2):120–128. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.05.003.
5. Nandi D., Hayes E.A., Wang Y., Jerrell J.M. Epidemiology of pediatric hypertrophic cardiomyopathy in a 10-year medicaid cohort. *Pediatr. Cardiol.* 2021;42(1):210–214. DOI: 10.1007/s00246-020-02472-2.
6. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J. et al. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841–842. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841.
7. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
8. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(24):2761–2796. DOI: 10.1161/cir.0b013e318223e230.
9. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E. et al. Pediatric cardiomyopathy registry investigators. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J. Card. Fail.* 2015;21(11):877–884. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
10. Rusconi P., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Lu M., Cox G.F., Towbin J.A. et al. Pediatric cardiomyopathy registry investigators. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: A report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(2):e002637. DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002637.
11. Łuczak-Woźniak K., Werner B. Left ventricular noncompaction—a systematic review of risk factors in the pediatric population. *J. Clin. Med.* 2021;10(6):1232. DOI: 10.3390/jcm10061232.
12. Ditaranto R., Caponetti A.G., Ferrara V., Parisi V., Minnucci M., Chiti C. et al. Pediatric restrictive cardiomyopathies. *Front. Pediatr.* 2022;9:745365. DOI: 10.3389/fped.2021.745365.
13. Kim K.H., Pereira N.L. Genetics of cardiomyopathy: Clinical and mechanistic implications for heart failure. *Korean Circ. J.* 2021;51(10):797–836. DOI: 10.4070/kcj.2021.0154.
14. Ware S.M., Wilkinson J.D., Tariq M., Schubert J.A., Sridhar A., Colan S.D. et al. Genetic causes of cardiomyopathy in children: First results from the Pediatric Cardiomyopathy Genes Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10:e017731. DOI: 10.1161/jaha.120.017731.
15. Watkins H., Ashrafian H., Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(17):1643–1656. DOI: 10.1056/nejmra0902923.
16. Ouellette A.C., Mathew J., Manickaraj A.K., Manase G., Zahavich L., Wilson J. et al. Clinical genetic testing in pediatric cardiomyopathy: Is bigger better? *Clin. Genet.* 2018;93(1):33–40. DOI: 10.1111/cge.13024.
17. Rath A., Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. *Front. Pediatr.* 2021;9:708732. DOI: 10.3389/fped.2021.708732.
18. Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(2):7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15.
19. Leontyeva I.V. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(2):7–15. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15.
20. Price J.F., Jeewa A., Denfield S.W. Clinical characteristics and treatment of cardiomyopathies in children. *Curr. Cardiol. Rev.* 2016;12(2):85–98. DOI: 10.2174/1573403x12666160301115543.
21. Хроническая сердечная недостаточность: федеральные клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоц. дет. кардиологов России. М.: ПедиатрЪ; 2015;40.
22. Chronic heart failure: Federal clinical guidelines. The Union of Pediatricians of Russia, Russian Pediatric Cardiology Association. Moscow: Pediatr; 2015:40. (In Russ.).
23. Макарова В.А., Леонтьева И.В. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013;5:23–34.
24. Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediatr.* 2013;5:23–34. (In Russ.).
25. Olivotto I., Cecchi F., Poggesi C., Yacoub M.H. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ. Heart Fail.* 2012;5(4):535–546. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.967026.
26. Wolf C.M. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019;9(2):388–415. DOI: 10.21037/cdt.2019.02.01.
27. Zufiga Cisneros J., Stehlik J., Selzman C.H., Drakos S.G., McKellar S.H., Wever-Pinzon O. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation. *Circ. Heart Fail.* 2018;11(3):e004378. DOI: 10.1161/circheartfailure.117.004378.
28. Ciarambino T., Menna G., Sansone G., Giordano M. Cardiomyopathies: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7722. DOI: 10.3390/ijms22147722.
29. Леонтьева И.В., Ковалёв И.А. Прогноз при гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):235–244. DOI: 10.24110/0031-403x-2020-99-3-235-244.
30. Leontyeva I.V., Kovalev I.A. Prognosis for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2020;99(3):235–244. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403x-2020-99-3-235-244.
31. Norrish G., Cantarutti N., Pissaridou E., Ridout D.A., Limongelli G., Elliott P.M. et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017;24(11):1220–1230. DOI: 10.1177/2047487317702519.
32. Tsoutsman T., Lam L., Semsarian C. Genes, calcium and modifying factors in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006;33(1–2):139–145. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04340.x.
33. Norrish G., Field E., Mcleod K., Ilna M., Stuart G., Bhole V. et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective study in United Kingdom. *Eur. Heart J.* 2019;40(12):986–993. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy798.
34. Marston N.A., Han L., Olivotto I., Day S.M., Ashley E.A., Michels M. et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic

- cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2021;42(20):1988–1996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab148.
31. Gowda S.N., Ali H.J., Hussain I. Overview of restrictive cardiomyopathies. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2022;18(2):4–16. DOI: 10.14797/mdcvj.1078.
 32. Rohde S., Muslem R., Kaya E., Dalinghaus M., van Waning J.I., Major-Krakauer D. State-of-the-art review: Noncompaction cardiomyopathy in pediatric patients. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):15–28. DOI: 10.1007/s10741-021-10089-7.
 33. Tian T., Yang Y., Zhou L., Luo F., Li Y., Fan P. et al. Left ventricular non-compaction: a cardiomyopathy with acceptable prognosis in children. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1):28–32. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.01.013.
 34. Shi W.Y., Moreno-Betancur M., Nugent A.W., Cheung M., Colan S., Turner C. et al. National Australian childhood cardiomyopathy study. Long-term outcomes of childhood left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Results from a national population-based study. *Circulation.* 2018;138(4):367–376. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032262.
 35. Van Waning J.I., Caliskan K., Hoedemakers Y.M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., Baas A.F., Boekholdt S.M. et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(7):711–722. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.019.
 36. Brescia S.T., Rossano J.W., Pignatelli R., Jefferies J.L., Price J.F., Decker J.A. et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular non-compaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2013;127(22):2202–2208. DOI: 10.1161/circulationaha.113.002511.
 37. Casas G., Rodríguez-Palomares J.F. Multimodality cardiac imaging in cardiomyopathies: from diagnosis to prognosis. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):578. DOI: 10.3390/jcm11030578.
 38. Monda E., Palmiero G., Lioncino M., Rubino M., Cirillo A., Fusco A. et al. Multimodality imaging in cardiomyopathies with hypertrophic phenotypes. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):868. DOI: 10.3390/jcm11030868.
 39. Dorobantu D.M., Wadey C.A., Amir N.H., Stuart A.G., Williams C.A., Pielles G.E. The role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of common inherited cardiomyopathies in children and adolescents: A systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):635. DOI: 10.3390/diagnostics11040635.
 40. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Особенности эхокардиографии у детей, антропометрические и возрастные нормы. *Российский педиатрический журнал.* 2012;(2):17–21. Martsinkevich G.I., Sokolov A.A. Features of echocardiography in children, anthropometric and age-related standards. *Russian Pediatric Journal.* 2012;(2):17–21. (In Russ.).
 41. Khoury P.R., Mitsnefes M., Daniels S.R., Kimball T.R. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22(6):709–714. DOI: 10.1016/j.echo.2009.03.003.
 42. Orphanou N., Papatheodorou E., Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: Latest concepts and developments. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(4):1173–1191. DOI: 10.1007/s10741-021-10139-0.
 43. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e533–e557. DOI: 10.1161/cir.0000000000000938.
 44. Berger S.G., Sjaastad I., Stokke M.K. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: evidence and implications from current literature. *Scand. Cardiovasc. J.* 2021;55(4):195–204. DOI: 10.1080/14017431.2021.1901979.
 45. Compton G., Nield L., Dragulescu A., Benson L., Grosse-Wortmann L. Echocardiography as a screening test for myocardial scarring in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Pediatr.* 2016;2016:1980636. DOI: 10.1155/2016/1980636.
 46. Ezon D.S., Maskatia S.A., Sexson-Tejtel K., Dreyer W.J., Jeewa A., Denfield S.W. Tissue Doppler imaging measures correlate poorly with left ventricular filling pressures in pediatric cardiomyopathy. *Congenit. Heart Dis.* 2015;10(5):E203–E209. DOI: 10.1111/chd.12267.
 47. Tower-Rader A., Mohananeey D., To A., Lever H.M., Popovic Z.B., Desai M.Y. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review of existing literature. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(10):1930–1942. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.016.
 48. Forsey J., Benson L., Rozenblyum E., Friedberg M.K., Mertens L. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014;27(2):215–221. DOI: 10.1016/j.echo.2013.10.012.
 49. Habib G., Bucciarelli-Ducci C., Caforio A.L.P., Cardim N., Charron P., Cosyns B. et al. EACVI Scientific Documents Committee; Indian Academy of Echocardiography. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18(10):1090–1121. DOI: 10.1093/ehjci/jex034.
 50. Joong A., Hayes D.A., Anderson B.R., Zuckerman W.A., Carroll S.J., Lai W.W. Comparison of echocardiographic diagnostic criteria of left ventricular noncompaction in a pediatric population. *Pediatr. Cardiol.* 2017;38(7):1493–1504. DOI: 10.1007/s00246-017-1691-9.
 51. Bellavia D., Michelena H.I., Martinez M., Pellikka P.A., Bruce C.J., Connolly H.M. et al. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2010;96(6):440–447. DOI: 10.1136/hrt.2009.182170.
 52. Becker M.A.J., Cornel J.H., van de Ven P.M., van Rossum A.C., Allaart C.P., Germans T. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: A review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(9):1274–1284. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.006.
 53. Freitas P., Ferreira A.M., Arteaga-Fernández E., de Oliveira Antunes M., Mesquita J., Abecasis J. et al. The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2019;21(1):50. DOI: 10.1186/s12968-019-0561-4.
 54. Greulich S., Seitz A., Herter D., Günther F., Probst S., Bekerjedjian R. et al. Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance outcome study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2021;22(7):732–741. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa423.
 55. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(1):101–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
 56. Stacey R.B., Andersen M.M., St Clair M., Hundley W.G., Thohan V. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6(9):931–940. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.014.
 57. Grothoff M., Pachowsky M., Hoffmann J., Posch M., Klaassen S., Lehmkühl L. et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur. Radiol.* 2012;22(12):2699–2709. DOI: 10.1007/s00330-012-2554-7.
 58. Grigoratos C., Barison A., Ivanov A., Andreini D., Amzulescu M.S., Mazurkiewicz L. et al. Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular non-compaction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(11):2141–2151. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
 59. Lee H.J., Im D.J., Youn J.C., Chang S., Suh Y.J., Hong Y.J. et al. Assessment of myocardial delayed enhancement with cardiac computed tomography in cardiomyopathies: A prospective comparison with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;33(4):577–584. DOI: 10.1007/s10554-016-1024-8.
 60. Sigvardsen P.E., Fuchs A., Kühl J.T., Afzal S., Køber L., Nordestgaard B.G. et al. Left ventricular trabeculation and major adverse cardiovascular events: The Copenhagen General Population Study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2021;22(1):67–74. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa110.

Информация о вкладе авторов

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

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

Information on author contributions

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

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

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

Картофелева Е.О. – написание первой версии рукописи.

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

Павлюкова Е.Н. внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

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

Kartofeleva E.O. – writing the first version of the manuscript.

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

Pavlyukova E.N. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

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

Картофелева Елена Олеговна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2469-8098.

E-mail: lenakartofeleva@yandex.ru.

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

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

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.

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

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

Information about the authors

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

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

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

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

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

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

Elena O. Kartofeleva, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2469-8098.

E-mail: lenakartofeleva@yandex.ru.

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

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

Elena N. Pavlyukova, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.

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

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

Received June 09, 2022

Поступила 09.06.2022

Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике

А.В. Мотова², В.Н. Каретникова^{1,2}, А.В. Осокина¹, О.М. Поликутина¹,
О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Цель: определить частоту выявления инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа (согласно Четвертому универсальному определению) и особенности ведения пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование с анализом историй болезни 153 пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС). Критериями включения являлись наличие ОКС при поступлении с последующим подтвержденным диагнозом ИМ в госпитальном периоде по Четвертому универсальному определению ИМ, возраст пациентов >18 лет. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, влияющими на непосредственный прогноз и/или являющимися альтернативой диагнозу ИМ, в исследование не включались.

Результаты. Выявлено, что экстренная коронароангиография (КАГ) выполнена 151 (98,7%) больному. Противопоказанием к данному исследованию в 1,3% случаев было снижение фильтрационной функции почек на фоне их хронического заболевания, у 12 (8%) пациентов не было ишемической болезни сердца (ИБС) или были стенозы менее 50%; они составили группу больных ИМ 2-го типа. При анализе результатов обследования больных ИМ 2-го типа отмечено, что у 7 (58,4%) больных, по данным электрокардиографии, выявлен подъем сегмента ST, у 1 (8,3%) – депрессия сегмента ST, также в 1 случае (8,3%) – полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 3 (25%) человек не было изменений положения сегмента ST, но отмечено наличие отрицательного зубца T. Анализ возможных этиологических факторов развития ИМ 2-го типа показал наличие синусовой тахикардии у 2 (16,7%) больных, выраженной синусовой брадикардии – у 1 (8,3%), пароксизма трепетания, мерцательной аритмии с тахисистолией на протяжении желудочков – у 2 (16,7%) больных, мерцательной аритмии в анамнезе – у 1 (8,3%) пациента.

Заключение. Среди больных ОКС с подъемом сегмента ST и без него в 8% случаев установлен ИМ 2-го типа, потенциальными этиологическими факторами которого могли быть нарушения сердечного ритма, в том числе синусовые аритмии. Существенным негативным фактором для диагностики является ограничение возможностей оценки стабильности атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, в том числе на фоне ее тромбоза, в рутинной клинической практике.

Ключевые слова:	кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда 2-го типа, Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда, диагностические трудности, особенности постановки диагноза, классификация инфаркта миокарда.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований КемГМУ (выписка из протокола № 238/к от 13.11.2019 г.).
Для цитирования:	Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):75–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82 .

Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice

Anna V. Motova², Victoria N. Karetnikova^{1, 2}, Anastasia V. Osokina¹,
Olga M. Polikutina¹, Olga L. Barbarash^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russian Federation

Abstract

Purpose. To determine the incidence of type 2 myocardial infarction (MI) diagnosis (according to the Fourth Universal Definition) and the features of patient management in real clinical practice.

Material and Methods. A retrospective study was performed by analyzing the case histories of 153 patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS). Inclusion criteria were the presence of ACS at admission followed by a confirmed diagnosis of MI during the hospital period according to the Fourth Universal Definition of MI and the age of patients > 18 years. Patients with severe comorbidities affecting the immediate prognosis and/or being an alternative to the diagnosis of MI were not included in the study.

Results. The study showed that emergency coronary angiography was performed in 151 patients (98.7%). A decrease in the renal filtration function in the presence of chronic kidney disease was a contraindication to this study found in 1.3% of cases; 12 (8%) patients did not have coronary artery disease or had stenoses of less than 50%; these patients comprised the group of patients with type 2 MI. While analyzing the results of examination in patients with type 2 MI, ST segment elevation was detected in seven patients (58.4%) according to electrocardiography; ST segment depression was observed in one patient (8.3%); complete left bundle-branch block was found also in 1 case (8.3%), three individuals (25%) did not have any changes in the position of ST segment, but had a negative T wave. Analysis of possible etiological factors in the development of type 2 MI showed the presence of sinus tachycardia in two patients (16.7%), severe sinus bradycardia in one patient (8.3%), flutter paroxysm and atrial fibrillation with tachysystole throughout the ventricles in two patients (16.7%), and history of atrial fibrillation in one patient (8.3%).

Conclusion. Type 2 MI was diagnosed in 8% of patients with ACS with and without ST segment elevation where cardiac arrhythmias including sinus arrhythmias may be the potential etiological factors. Limited capabilities of assessing the stability of atherosclerotic plaque in the coronary artery including that in the presence of plaque thrombosis represent a significant negative factor for establishing diagnosis in routine clinical practice.

Keywords:	cardiology, cardiovascular diseases, acute coronary syndrome, type 2 myocardial infarction, Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction, diagnostic difficulties, diagnostic features, classification of myocardial infarction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was done without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence of Medical Research of Kemerovo State University (protocol No. 238/k from 13.11.2019).
For citation:	Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):75–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82 .

Актуальность

Инфаркт миокарда (ИМ) 2-го типа в настоящее время вызывает много вопросов, касающихся диагностических подходов, критериев постановки диагноза и особенно лечебной тактики. В последние годы научный интерес к проблеме ИМ 2-го типа резко возрос. Тем не менее данные о его распространенности, лечебно-диагностической тактике скудны и весьма вариабельны.

Европейским обществом кардиологов совместно с Американской коллегией кардиологов в 2018 г. было пересмотрено определение ИМ. Как в настоящей (Четвертое универсальное определение ИМ), так и в предыдущей (2012 г.) версиях, предложено различать пять его типов [1]. Если подходы к диагностике и тактике лечения при ИМ 1-го, 3-го, 4-го и 5-го типов определены достаточно четко, то в отношении ИМ 2-го типа остается много нерешенных вопросов.

Доступная информация о распространенности и особенностях течения ИМ 2-го типа, как правило, базируется на зарубежных источниках, включающих анализ клинических исследований ИМ 1-го типа, и носит ограниченный и разрозненный характер.

ИМ 2-го типа обусловлен дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки при отсутствии коронарного тромбоза, этот тип инфаркта характеризуется полиэтиологичностью, что существенно затрудняет постановку диагноза. На практике возникают сложности верификации ввиду отсутствия общепринятых надежных диагностических критериев и многообразия индивидуальных особенностей пациентов с ИМ 2-го типа, что существенно затрудняет дифференциальный диагноз, прежде всего, с ИМ 1-го типа.

Цель исследования: определение частоты выявления (согласно Четвертому универсальному определению) ИМ 2-го типа и особенностей ведения пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ и ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ. Проведено ретроспективное исследование с анализом историй болезни 153 пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС), поступивших в ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша» по экстренным показаниям в период с 1 января по 28 февраля 2019 г.

Критерии включения:

- ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST при поступлении с последующим подтвержденным диагнозом ИМ в госпитальном периоде согласно Четвертому универсальному определению ИМ;

- проведение коронароангиографии (КАГ) в течение 24 ч от развития клиники ИМ;

- возраст пациентов – старше 18 лет.

Критерий исключения:

- тяжелая сопутствующая патология, влияющая на ближайший прогноз и/или являющаяся альтернативой диагнозу ИМ (тяжелая онкопатология, диссекция аорты и др.).

Аналізу в проведенном исследовании подверглись такие сведения, как клинический статус пациента, результаты лабораторных и инструментальных методов диагностики: электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография (с оценкой сократительной способности миокарда левого желудочка, состояния клапанного аппарата, наличия зон гипо/акинезии, гипертрофии левого желудочка), КАГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение гликемии, уровня креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI), К, Na и др.), липидограмма с расчетом индекса атерогенности (ИА), измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела. Определение биохимических маркеров некроза миокарда характеризовалось исследованием тропонина Т, КФК, КФК – МВ. Годовой этап наблюдения включал в себя телефонный опрос пациентов с целью выявления и оценки особенностей течения заболевания через год после перенесенного ОКС.

Клинико-anamnestическая характеристика анализируемой выборки представлена в таблице 1. Из 153 пациентов мужчин было 113 (73,9%), женщин – 40 (26,1%). Медиана возраста пациентов составила 62 [56; 69] года. На момент госпитализации у 118 (77,1%) пациентов установлен диагноз ОКС с подъемом сегмента ST; в 8 (5,2%)

случаях регистрировалась депрессия сегмента ST, у 3 пациентов (1,9%) – полная блокада левой ножки пучка Гиса, в 17 случаях (11,1%) отсутствовали ишемические повреждения на ЭКГ, у 7 пациентов (4,6%) регистрировался патологический зубец Q в госпитальном периоде. Диагноз ИМ подтвержден повышением тропонина Т, креатинфосфокиназы (КФК) и ее фракции МВ как при поступлении, так и в динамике у каждого пациента.

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики анализируемой выборки, n = 153 (100%)

Table 1. Clinical and medical history characteristics of analyzed sample, n = 153 (100%)

Показатели Parameters	Me	[Q ₁ ; Q ₃]
Возраст Age	62	[56; 69]
ИМТ BMI	29,1	[26; 33]
	n	%
Мужчины Men	113	73,9
Женщины Women	40	26,1
Killip I	138	90,2
Killip II	10	6,5
Killip III	1	0,7
Killip IV	4	2,6
Элевация с. ST ЭКГ ECG ST segment elevation	118	77,1
Депрессия с. ST ЭКГ ECG ST segment depression	8	5,2
ПБЛНПГ ЭКГ LBBB on ECG	3	2,0
Патологический зубец Q Pathological Q wave	7	4,6
Нет изменений на ЭКГ Unchanged ECG	17	11,1
Поражение коронарных артерий на КАГ ≤ 49% Coronary artery disease on CAG ≤ 49%	12	7,8
Поражение коронарных артерий на КАГ ≥ 50% Coronary artery disease on CAG ≥ 50%	141	92,2
Артериальная гипертензия Hypertension	138	90,2
Ожирение Obesity	65	42,5
Курение Smoking	66	43,1
Дислипидемия Dyslipidemia	87	56,9
Постинфарктный кардиосклероз PICS	26	17,0
ЧКВ в анамнезе History of PCI	15	9,8
АКШ в анамнезе History of CABG	1	0,7
ФП в анамнезе History of AF	14	9,2
ОНМК в анамнезе History of CVA	13	8,5
СД 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	29	19,0
НТГ ICT	3	2,0

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Me	[Q ₁ ; Q ₃]
Анемия Anemia	14	9,2
ХБП СКД	28	18,3
ХОБЛ СОРД	8	5,2

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМТ – индекс массы тела, КАГ – коронароангиография, НТГ – нарушение толерантности к углеводам, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ЭКГ – электрокардиограмма, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь почек.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, BMI – body mass index, CAG – coronary angiography, ICT – impaired carbohydrate tolerance, CVA – acute cerebrovascular accident, LBBB – complete left bundle branch block, PICS – postinfarction cardiosclerosis, DM – diabetes mellitus, ECG – electrocardiogram, PCI – percutaneous coronary intervention, AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

КАГ по экстренным показаниям проведена всем 153 пациентам (100%). В 12 случаях (7,8%) поражение коронарных артерий отсутствовало или были выявлены стенозы менее 50% без признаков атеротромбоза.

Наиболее распространенными факторами сердечно-сосудистого риска явились артериальная гипертензия ($n = 138 - 90,2\%$) и дислипидемия ($n = 87 - 56,9\%$), несколько реже встречалось ожирение ($n = 65 - 42,5\%$) и курение ($n = 66 - 43,1\%$). Снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) отмечено в 30 случаях (19,6%). Наличие СД 2-го типа зарегистрировано у 29 (19%) пациентов, в том числе инсулинопотребного – в 14 (48,3%) случаях. У 14 (9,2%) больных выявлена анемия. Данные анам-

неза 26 (17%) пациентов указывали на ранее перенесенный ИМ, 15 (57,7%) из которых было проведено ЧКВ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA версии 10.0 (США). Использовали следующие методы статистического анализа: проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли по критерию Шапиро – Уилка; признаки с распределением, отличным от нормального, описывались медианой (Me) и межквартильным промежутком [Q₁; Q₃]; качественные признаки представляли абсолютными и относительными (%) частотами встречаемости; сравнение количественных признаков в двух независимых группах проводили по критерию Манна – Уитни; сравнение качественных признаков осуществляли с помощью таблиц сопряженности 2 x 2. Для анализа применяли χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера (если число наблюдений в ячейке таблицы было менее 5). При проверке гипотез пороговый уровень значимости составлял 0,05.

Результаты

У 77 (50,3%) больных выявлена окклюзия коронарных артерий, в 45 (29,8%) случаях имелось указание на наличие тромбоза или тромботического компонента. У 12 (7,8%) пациентов отсутствовало поражение коронарных артерий или определены стенозы менее 50% без признаков атеротромбоза. Множественное поражение коронарных артерий наблюдалось у 70 (45,8%) пациентов. По результатам КАГ 119 (77,8%) пациентов подверглись ЧКВ со стентированием, 9 (5,9%) пациентам было выполнено коронарное шунтирование (КШ), 1 (0,7%) пациент от проведения КШ отказался.

Пациентам, у которых отсутствовало поражение коронарных артерий или выявлены стенозы менее 50%, установлен диагноз ИМ 2-го типа – 12 (7,8%) человек. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика клинико-anamнестических данных больных ИМ 1-го и 2-го типов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-anamнестических данных больных ИМ 1 и 2 типов

Table 2. Comparative characteristics of clinical and medical history data in patients with type 1 and 2 myocardial infarction

Показатели Parameters	ИМ 1-го типа, $n = 141$ (92,1%) MI 1 type, $n = 141$ (92,1%)	ИМ 2-го типа, $n = 12$ (7,8%) MI 2 type, $n = 12$ (7,8%)	p
Возраст Age	63 [53; 67]	57 [52; 63]	0,051
ИМТ BMI	29,3 [25,8; 32,9]	27,3 [26,1; 32,5]	0,655
Мужчины Men	105 (74,5%)	8 (66,7%)	0,513
Женщины Women	36 (25,5%)	4 (33,3%)	0,513
Killip I	127 (90,1%)	11 (91,7%)	1,000
Killip II	10 (7,2%)	0 (0%)	–
Killip III	1 (0,7%)	0 (0%)	–
Killip IV	3 (2,0%)	1 (8,3%)	0,281
Элевация с. ST ЭКГ ECG ST segment elevation	111 (78,7%)	7 (58,3%)	0,209
ПБЛНПГ ЭКГ LBBB on ECG	2 (1,4%)	1 (8,3%)	0,218
Поражение КА на КАГ $\leq 49\%$ Coronary artery disease on CAG $\leq 49\%$	0	12 (100,0%)	–
Поражение КА на КАГ $\geq 50\%$ Coronary artery disease on CAG $\geq 50\%$	141 (100%)	0	–

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	ИМ 1-го типа, n = 141 (92,1%) MI 1 type, n = 141 (92,1%)	ИМ 2-го типа, n = 12 (7,8%) MI 2 type, n = 12 (7,8%)	P
Гипертоническая болезнь Hypertension	128 (90,8)	10 (83,3)	0,333
Курение Smoking	58 (41,1%)	6 (50%)	0,769
ПИКС Postinfarction cardiosclerosis	24 (17,0%)	2 (16,7%)	1,0
ЧКВ в анамнезе History of PCI	14 (9,9%)	1 (8,3%)	1,0
АКШ в анамнезе History of CABG	1 (0,7%)	0 (0%)	–
Синусовая брадикардия Sinus bradycardia	0	1 (8,3%)	–
Синусовая тахикардия Sinus tachycardia	1 (0,7%)	3 (25,0%)	<0,0001
Фибрилляция предсердий при поступлении в стационар Atrial fibrillation on admission to the hospital	1 (0,7%)	4 (33,3%)	<0,0001
Пароксизм трепетания с тахисистолией для желудочков при поступлении в стационар Paroxysmal flutter with tachysystole for the ventricles on admission to the hospital	2 (1,4%)	2 (16,7%)	0,031
ОНМК в анамнезе History of CVA	13 (9,2%)	0 (0%)	0,186
СД 2-го типа T2DM	27 (19,2%)	2 (16,7%)	1,0
НТГ ICT	3 (2,1%)	0 (0%)	–
ХБП CKD	24 (17,0%)	2 (16,7%)	0,216
ХОБЛ COPD	7 (5,0%)	1 (8,3%)	0,488

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМТ – индекс массы тела, КА – коронарные артерии, КАГ – коронароангиография, НТГ – нарушение толерантности к углеводам, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ЭКГ – электрокардиограмма, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, BMI – body mass index, CA – coronary arteries, CAG – coronary angiography, ICT – impaired carbohydrate tolerance, CVA – acute cerebrovascular accident, LBBB – complete left bundle-branch block, T2DM – type 2 diabetes mellitus, ECG – electrocardiogram, PCI – percutaneous coronary intervention, AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Пациенты с 1-м и 2-м типами ИМ были сопоставимы по возрасту ($p = 0,051$). В обеих группах наибольшая часть выборки представлена мужчинами. Сравнение клинико-anamnestических данных больных ИМ 1-го и 2-го типов не выявило каких-либо значимых различий.

При детальном анализе результатов обследования пациентов с ИМ 2-го типа отмечено, что у 7 (58,3%) пациентов зарегистрирована элевация сегмента ST по ЭКГ, у 1 (8,3%) – депрессия сегмента ST, также в 1 случае (8,3%) – полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 3 человек (25%) отсутствовали изменения положения сегмента ST, но отмечалось наличие отрицательного зубца T.

Из анамнеза известно, что 2 пациента (16,7%) перенесли ИМ ранее, одному из них было проведено ЧКВ со стентированием, у них же отмечается наличие хронической сердечной недостаточности 2А стадии III функционального класса (по NYHA). У большинства (10 человек – 83,3%) отсутствовала ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе. У такого же количества пациентов (83,3%) отмечена гипертоническая болезнь, в 2 случаях (16,7%) – СД 2-го типа. Половина всех пациентов с ИМ 2-го типа курили, у одного из числа курящих диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Ожирение отмечалось в 3 (25%) случаях.

По данным эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$ наблюдалась в 11 случаях (91,7%) пациентов, фракция выброса в диапазоне 41–49% не зарегистрирована, в 1 случае (8,3%) определена фракция выброса $< 30\%$.

Анализ потенциальных этиологических факторов развития ИМ 2-го типа показал достоверное преобладание у пациентов с ИМ 2-го типа синусовой тахикардии и фибрилляции предсердий на момент госпитализации ($p < 0,0001$), пароксизмальной формы трепетания/фибрилляции предсердий с тахисистолией для желудочков ($p = 0,031$). Выраженная синусовая брадикардия была выявлена лишь в 1 случае (8,3%) также у пациента с ИМ 2-го типа.

Характеризуя проведенную терапию больным ИМ 2-го типа, следует отметить применение тромболитической терапии (метализе, актелизе) на догоспитальном этапе в 3 (25%) случаях. Всем пациентам с ИМ 2-го типа определены показания для консервативного лечения: 11 (91,7%) получали двойную антитромботическую терапию (ДААТ), 1 (8,3%) – клопидогрель и ривароксабан в связи с фибрилляцией предсердий (ацетилсалициловая кислота была противопоказана по причине эрозивного гастрита), β -блокаторы назначены 11 (91,7%) пациентам,

случай неназначения был 1 (8,3%) по причине выраженной брадикардии. Ингибиторы АПФ (иАПФ) и статины получали все пациенты (100%), 6 (50%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, в 4 случаях (33,3%) – в сочетании с диуретиками.

При выписке из стационара пациентам были даны следующие рекомендации: прием лекарственных препаратов, в частности ДААТ, β-блокаторов, иАПФ, статинов, наблюдение у кардиолога или терапевта по месту жительства в течение года после ОКС, контроль липидограммы. Рекомендации для амбулаторного этапа не отличались для пациентов с перенесенным ИМ 1-го и 2-го типов.

В результате телефонного контакта на годовом этапе была получена информация о 138 пациентах (90,2%), в 15 случаях (9,8%) контакт установить не удалось. На момент телефонного опроса были живы 125 человек (90,6%), из которых 46 пациентов (36,8%) имели повторные госпитализации.

Результаты телефонного опроса показали, что в течение года после перенесенного ИМ в 12 случаях (8,7%) наступил летальный исход, в 5 случаях (41,7%) – в течение 30 дней после перенесенного ОКС, у 4 человек (33,3%) – в течение последующих 6 мес. В таблице 3 отражены причины смерти пациентов.

Таблица 3. Причины летальных исходов в течение 1 года после инфаркта миокарда

Table 3. Causes of deaths within 1 year after myocardial infarction

Причины летального исхода Cause of death	n (%)
Повторный инфаркт миокарда Recurrent myocardial infarction	4 (33,3)
Хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация Chronic heart failure, decompensation	3 (25)
Онкологическая патология Oncological pathology	2 (16,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	1 (8,3)
Причина неизвестна Reason unknown	2 (16,7)

У 47 пациентов (34,1%) в течение года отмечалась клиника стенокардии в пределах II, III функционального класса.

Анализ проводимой в течение года лекарственной терапии выявил следующие нарушения в соблюдении рекомендаций: 7 пациентов (5,1%) самостоятельно прекратили прием всех препаратов, 10 пациентов (7,3%) принимали препараты не в полном объеме, 19 пациентов (13,8%) не наблюдались в течение года у врача. При анализе факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено, что 47 пациентов (34,1%) продолжили курить, и лишь 11 (8,0%) – отказались от курения.

Данные годового этапа наблюдения удалось получить о 10 (83,3%) пациентах с ИМ 2-го типа: летальных исходов отмечено не было, повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН регистрировались у 1 (10,0%) пациента, также в 1 случае (10,0%) отмечена госпитализация с повторным ОКС без подъема сегмента ST; КАГ у данного пациента не проведена по причине тяжелой ХБП. У остальных пациентов повторных госпитализаций в течение года не наблюдалось.

Особенности амбулаторного этапа ведения пациентов с ИМ 1-го и 2-го типов отражены в таблице 4.

Таблица 4. Особенности амбулаторного периода наблюдения в течение 1 года после инфаркта миокарда

Table 4. Features of outpatient follow-up period one year after myocardial infarction

Показатели Parameters	ИМ 1-го типа, n = 128 (100%) Type 1 MI, n = 128 (100%)	ИМ 2-го типа, n = 10 (100%) Type 2 MI, n = 10 (100%)	χ^2	p
Декомпенсация ХСН, госпитализация CHF decompensation, hospitalization	5 (3,9)	1 (10,0)	0,83	0,368
Повторный ОКС без подъема с. ST Repeated ACS without ST segment elevation	0 (0)	1 (10,0)	–	–
Стенокардия ФК II–III Angina FC II–III	47 (36,7)	3 (30,0)	0,18	0,747
Приём препаратов не в полном объеме Incomplete medication adherence	10 (7,8)	2 (20,0)	1,74	0,210
Не наблюдались у врача на амбулаторном этапе No outpatient follow-up	19 (14,8)	2 (20,0)	0,19	0,649
Летальный исход Fatal outcome	12 (9,4)	0 (0)	–	–

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: ACS – acute coronary syndrome, FC – functional class, CHF – chronic heart failure.

Обсуждение

Согласно исследованиям зарубежных авторов, ИМ 2-го типа диагностируют в 1,6–29,7% всех случаев ИМ [2, 3]; обращает на себя внимание факт высокой вариабельности частоты выявления этого типа ИМ. В проведенном нами исследовании пациенты с диагнозом ИМ 2-го типа составили 7,8%, что соответствует вышеописанным данным, в целом, столь высокая вариативность распространенности ИМ 2-го типа свидетельствует об отсутствии унифицированного подхода к диагностике и во многом зависит от особенностей контингента анализируемых пациентов (возраста, коморбидного фона).

Медиана возраста участников исследования составила 62 [56; 69] года, при этом пациенты с ИМ 2-го типа оказались несколько моложе больных ИМ 1-го типа, разница не достигла уровня статистической значимости. Следует отметить, что согласно исследованию Лопеса-Куэнка и соавт., пациенты с ИМ 2-го типа несколько старше (средний возраст 72 года) по сравнению с другими типами ИМ [4]. Кроме того, среди пациентов с ИМ 2-го типа преобладали мужчины (58%), данные других исследований нередко свидетельствуют о большей доли женщин среди лиц с ИМ 2-го типа [5, 6]. Установленные особенности возрастного и полового состава группы пациентов с ИМ 2-го типа демонстрируют низкую воспроизводимость основных характеристик этих больных, отражая зависимость от региона проживания, особенностей клинико-

диагностической базы и в целом демонстрируют разнородность этой категории пациентов.

Анализ электрокардиографических изменений выявил элевацию сегмента ST у 58,3% больных ИМ 2-го типа, в то же время, по данным ряда авторов, наиболее часто встречается ОКС без подъема сегмента ST и других ишемических изменений по ЭКГ, что нередко затрудняет первичную диагностику ИМ [7, 8].

В качестве потенциальных этиологических факторов ИМ 2-го типа в данном исследовании были выявлены: синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений – ЧСС 117 [110; 123] ударов в минуту), синусовая брадикардия (ЧСС 46 [41; 48] ударов в минуту), пароксизм трепетания/ фибрилляции предсердий (ЧСС 240 [236; 244] ударов в минуту) с тахисистолией для желудочков, отмеченные на этапе поступления в стационар.

Особенности анамнеза пациентов с ИМ 2-го типа в проведенном исследовании свидетельствуют о перенесенном до индексного события ИМ в 16,7% случаев, однако эта особенность не была установлена в исследовании G.Y. Stein и соавт. [6]. Из факторов риска у данных пациентов имеются указания на наличие артериальной гипертонии, СД 2-го типа, курения, ожирения, что сопоставимо с данными других исследователей [5, 9].

Обобщая вышесказанное, обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с ИМ 2-го типа – это достаточно разнородная группа лиц без четкой связи с возрастной категорией или принадлежностью к определенному полу, характеризующаяся наличием различных этиологических факторов. Это позволяет предполагать отсутствие единого портрета типичного больного с ИМ 2-го типа. Кроме того, проблема дифференциальной диагностики ИМ 1-го и 2-го типов на практике оказывается нередко весьма сложной и многогранной [10], что можно проиллюстрировать следующим примером.

У пациента отмечалось множественное поражение коронарных артерий со стенозами до 50%, с неровностью контуров одной из коронарных артерий. На догоспитальном этапе проведен тромболитический. По ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST с последующим формированием патологического зубца Q. Кроме того, пограничное поражение коронарных артерий с дестабилизацией бляшки

и последующим тромбозом может явиться механизмом развития ИМ 1-го типа, но и в случае тромбоза (со спонтанным или фармакологическим тромболизом) отсутствует уверенность в принадлежности ИМ к 1-му типу. В настоящее время ввиду отсутствия возможности рутинного проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) такие случаи ИМ могут классифицироваться и как 2-й, и как 1-й тип, исходя из знаний и опыта врача, а также нацеленности лечебного учреждения. К основному этиологическому фактору развития ИМ 2-го типа в данном случае можно отнести синусовую тахикардию, которая в сочетании с пограничными стенозами коронарных артерий могла привести к ишемическому дисбалансу миокарда.

В проведенном исследовании, по данным КАГ, окклюдированный тромбоз или указание на наличие тромботического компонента описано у 49 (32,1%) человек с постановкой диагноза ИМ 1-го типа. Однако ограничение возможности достоверной оценки стабильности атеросклеротической бляшки, а также этиологии коронарного тромбоза является серьезной проблемой в дифференциальной диагностике ИМ 2-го типа. И, наконец, отсутствие четко обозначенных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИМ 2-го типа приводит к сложностям не только верификации диагноза, экстренного лечения, но и дальнейшего ведения этих пациентов. Это вопросы, ответы на которые еще ожидаются, но уже определенно можно сказать, что «классическая» тактика ведения пациентов с ИМ 1-го типа не применима к лицам с ИМ 2-го типа в большинстве случаев.

Заключение

Установлено, что среди пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST в 7,8% случаев верифицирован ИМ 2-го типа, потенциальными этиологическими факторами которого могли явиться нарушения ритма сердца, включая синусовые аритмии. Существенным негативным фактором в диагностике ИМ 2-го типа в рутинной клинической практике является ограничение возможности оценки состояния атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, в том числе на фоне ее тромбоза (проведения ВСУЗИ).

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(18):2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
2. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J. et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2013;126(9):789–797. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029.
3. Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R., Abirami C., Vavilin I., Wasty N. et al. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2020;21(2):176–179. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.04.009.
4. López-Cuenca A., Gómez-Molina M., Flores-Blanco P.J., Sánchez-Martínez M., García-Narbon A., De Las Heras-Gómez I. et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016;13(1):15–22. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014.
5. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101(2):101–106. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
6. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R., Matetzky S., Gottlieb S., Alon D. et al. Type-II myocardial infarction. Patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One.* 2014;9(1):e84285. DOI: 10.1371/journal.pone.0084285.
7. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenheimer J.A. et al. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on hospital-level MI outcomes: Implications for quality and public reporting. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(7):e008661. DOI: 10.1161/jaha.118.008661.
8. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галавич А.С. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(6):7–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
9. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K., Anand A., Francis O., Adamson P. et al. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137(12):1236–1245. DOI: 10.1161/circulationaha.117.031806.
10. Самородская И.В. Необходимо ли всем пациентам выполнять коронароангиографию для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда 1-го и 2-го типа? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):6–12. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-6-12.

References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(18):2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
2. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J. et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2013;126(9):789–797. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029.
3. Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R., Abirami C., Vavilin I., Wasty N. et al. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2020;21(2):176–179. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.04.009.
4. López-Cuenca A., Gómez-Molina M., Flores-Blanco P.J., Sánchez-Martínez M., García-Narbon A., De Las Heras-Gómez I. et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016;13(1):15–22. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014.
5. Baron T., Hambræus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B. et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101(2):101–106. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
6. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R., Matetzky S., Gottlieb S., Alon D. et al. Type-II myocardial infarction. Patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One.* 2014;9(1):e84285. DOI: 10.1371/journal.pone.0084285.
7. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenerheimer J.A. et al. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on hospital-level MI outcomes: Implications for quality and public reporting. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(7):e008661. DOI: 10.1161/jaha.118.008661.
8. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E.Yu., Drapkina O.M., Galyavich A.S. et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):7–21. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
9. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K., Anand A., Francis O., Adamson P. et al. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137(12):1236–1245. DOI: 10.1161/circulationaha.117.031806.
10. Samorodskaya I.V. Should all patients undergo coronary angiography for diagnosing type 1 and 2 myocardial infarction? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):6–12. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-6-12.

Информация о вкладе авторов

Мотова А.В. – сбор первичного клинического материала, статистический анализ.

Каретникова В.Н. – анализ литературных источников для обсуждения, редактирование статьи.

Осокина А.В. – обработка результатов исследования, написание текста статьи.

Поликутина О.М. – анализ литературных источников для обсуждения, редактирование статьи.

Барбараш О.Л. – финальное редактирование статьи.

Information on author contributions

Motova A.V. – collection of primary clinical material and statistical analysis of data.

Karetnikova V.N. – analysis of literature sources for discussion and revision of the manuscript.

Osokina A.V. – processing the results of the study and writing the manuscript.

Polikutina O.M. – analysis of literature sources for discussion and revision of the manuscript.

Barbarash O.L. – final revision of the manuscript.

Сведения об авторах

Мотова Анна Вадимовна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3721-6599.

E-mail: annet.ang@mail.ru.

Каретникова Виктория Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патологии кровообращения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9801-9839.

E-mail: tory1071@mail.ru.

Осокина Анастасия Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория патологии кровообращения, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7784-5824.

E-mail: av.osokina80@yandex.ru.

Поликутина Ольга Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория лучевых методов диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-7458-6962.

E-mail: poliom@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: barboll@kem.cardio.ru.

Information about the authors

Anna V. Motova, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-3721-6599.

E-mail: annet.ang@mail.ru.

Victoria N. Karetnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University; Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9801-9839.

E-mail: tory1071@mail.ru.

Anastasia V. Osokina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Circulatory Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7784-5824.

E-mail: av.osokina80@yandex.ru.

Olga M. Polikutina, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Diagnostic Radiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-7458-6962.

E-mail: poliom@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: barboll@kem.cardio.ru.

 **Anastasia V. Osokina**, e-mail: av.osokina80@yandex.ru.

Received March 17, 2022

 **Осокина Анастасия Вячеславовна**, e-mail: av.osokina80@yandex.ru.

Поступила 17.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-83-89>
УДК 616.1-02:[616.98:578.834.1-036.21]-022.376:616-002.5

Междисциплинарный подход к выявлению кардиологической патологии у пациентов противотуберкулезного диспансера в период пандемии коронавирусной инфекции

И.В. Юбрина^{1, 2}, И.А. Божков^{1, 2, 3, 4}, Н.В. Корнева^{1, 2, 4}

¹ Противотуберкулезный диспансер № 5, 197067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 32

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁴ Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., д. 11/12

Аннотация

У пациентов противотуберкулезного диспансера часто обнаруживаются кардиологические заболевания, однако нормативные документы по вопросам фтизиатрической помощи касаются порядков и стандартов обследования и лечения больных туберкулезом или пациентов с подозрением на туберкулез, а ведение сопутствующих хронических заболеваний осуществляется в других медицинских учреждениях. При этом снижается, а порой отсутствует, преемственность между врачами разных специальностей, пациенты сталкиваются с организационными проблемами доступности и качественного медицинского обслуживания. Создание в противотуберкулезном диспансере отделения медико-социальной помощи и реабилитации, в состав которого вошли специалисты терапевтического профиля, стало особенно актуальным в период пандемии коронавирусной инфекции.

Цель работы: оценить целесообразность и эффективность работы отделения медико-социальной помощи и реабилитации при выявлении и лечении коморбидной кардиологической патологии у пациентов противотуберкулезного диспансера в период пандемии коронавирусной инфекции.

Материал и методы. По специально разработанному алгоритму всем пациентам СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5» проводилось обследование с целью выявления и лечения коморбидной с туберкулезом кардиологической патологии.

Результаты. Применяя комплексный междисциплинарный подход к обследованию фтизиатрических пациентов в период пандемии коронавирусной инфекции, были выявлены коморбидные с туберкулезом кардиологические заболевания. Обследование, консультирование и необходимое лечение пациентов осуществлялось непосредственно в противотуберкулезном диспансере, что позволило избежать обострений и осложнений заболеваний за весь период наблюдения.

Заключение. Организация отделения медико-социальной помощи и реабилитации в Противотуберкулезном диспансере № 5 показала актуальность и своевременность. Коронавирусный генез некоторых кардиологических заболеваний потребовал пересмотра тактики ведения больных туберкулезом.

Ключевые слова:	кардиологическая коморбидная патология, комплексный междисциплинарный подход, междисциплинарное взаимодействие, организация здравоохранения, отделение медико-социальной помощи, противотуберкулезный диспансер, специалисты терапевтического профиля.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Для цитирования:

Юбрина И.В., Божков И.А., Корнева Н.В. Междисциплинарный подход к выявлению кардиологической патологии у пациентов противотуберкулезного диспансера в период пандемии коронавирусной инфекции. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):83–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-83-89>.

Interdisciplinary approach to revealing cardiac pathology in TB patients during the COVID-19 pandemic

Irina V. Yubrina^{1, 2}, Igor A. Bozhkov^{1, 2, 3, 4}, Natalya V. Korneva^{1, 2, 4}

¹ TB Dispensary No. 5,
32, Bestuzhevskaya str., St. Petersburg, 197067, Russian Federation

² Mechnikov North-West State Medical University,
47, Piskarevsky ave., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Postgraduate Institute of Medical Experts,
11/12, Bolshoy Sampsonievsky In., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Abstract

The tuberculosis (TB) dispensary patients are often diagnosed with cardiac diseases, but the regulatory documents associated with TB care refer to the procedures and standards of examination and treatment of TB patients or patients with suspected TB while the management of associated chronic diseases is carried out in other medical institutions. There is lack of continuity between doctors of different specialties. Patients face organizational problems of accessibility and quality of medical care. The creation of Department of Medical and Social Care and Rehabilitation in TB dispensary with therapeutic profile specialists became especially urgent in the period of coronavirus pandemic.

Aim. The aim of the study was to estimate the expediency and effectiveness of Department of Medical and Social Care and Rehabilitation in detection and treatment of comorbid cardiac pathology in patients of TB dispensary during coronavirus (COVID-19) pandemic.

Material and Methods. All patients of the St. Petersburg TB dispensary No. 5 were examined according to specially developed algorithm to detect and treat the cardiac pathology comorbid with TB.

Results. Cardiac diseases comorbid with tuberculosis were detected using an integrated multidisciplinary approach to examination of TB patients during the pandemic of coronavirus infection. Examination, consultation, and necessary treatment were carried out directly in TB dispensary allowing to avoid disease exacerbations and complications during the entire period of monitoring.

Conclusion. The establishment of Department of Medical and Social Care and Rehabilitation in TB dispensary No. 5 showed the relevance and timeliness of this measure. The coronavirus genesis of some cardiac diseases required to revise the management tactics of affected tuberculosis patients.

Keywords: cardiological comorbid pathology, complex interdisciplinary approach, interdisciplinary communication, public healthcare, department of medical and social assistance, TB dispensary, specialists of therapeutic profile.

Conflict of interest: 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: Yubrina I.V., Bozhkov I.A., Korneva N.V. Interdisciplinary approach to revealing cardiac pathology in TB patients during the COVID-19 pandemic. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):83–89. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-83-89>.

Введение

Базовыми нормативными документами при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи по профилю «Фтизиатрия» являются Приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении поряд-

ка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» [1], Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [2], которыми регламентируется всесторонняя фтизиатрическая помощь как больным туберкулезом, так

и пациентам при подозрении на туберкулез. Утвержденный приказами состав специалистов противотуберкулезного диспансера (пульмонолог, уролог, оториноларинголог, офтальмолог и другие), участвующих в обследовании и лечении пациентов, целенаправлен на лечебно-диагностические мероприятия, связанные с туберкулезом. Диагностика и лечение сопутствующих и коморбидных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в том числе кардиологических, являющихся отягощающим фактором, данными приказами не предусмотрены.

Туберкулез и коморбидные с ним хронические соматические заболевания взаимно осложняют друг друга, что требует комплексного подхода к их диагностике и лечению [3, 4]. ХНИЗ снижают эффективность и удлиняют сроки лечения туберкулеза в среднем на 4,5 мес. [5], при этом и сами соматические заболевания принимают прогрессирующее течение.

Кардиологическая патология наиболее часто сопутствует туберкулезу, ее коморбидность, по данным разных авторов, составляет 40–70% [6].

Статистические данные СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5» (ПТД № 5) показывают, что около 40% пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в соответствии с Приказом МЗ РФ от 13 марта 2019 г. № 127 «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза...» [7], имеют коморбидную кардиологическую патологию, требующую систематического лечения. Однако кардиологическая помощь таким пациентам ранее осуществлялась в других медицинских учреждениях, часто без учета особенностей течения туберкулеза, при этом преемственность врачей разных специальностей, удовлетворенность доступностью медицинских консультаций и обследований были на низком уровне, не учитывались особенности течения туберкулеза и кардиологических заболеваний, взаимно осложняющих друг друга. В таблице представлены данные встречаемости кардиологической патологии среди пациентов ПТД № 5 за период 2020–2021 гг.

Таблица. Встречаемость кардиологической патологии среди пациентов ПТД № 5 за период 2020–2021 гг., %

Table. The incidence of cardiac pathology among patients of TB dispensary No. 5 during the period of 2020–2021, %

Кардиологические заболевания Cardiac pathology	Мужчины Men	Женщины Women
Гипертоническая болезнь / артериальная гипертензия Hypertension / arterial hypertension	32	41
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	12	9
Нарушения ритма сердца и проводимости Cardiac arrhythmias and conduction disorders	14	16
Пороки сердца (врожденные и приобретенные) у взрослых Heart defects (congenital and acquired) in adults	0,7	0,1

В апреле 2020 г. в ПТД № 5 было открыто отделение медико-социальной помощи и реабилитации (ОМСПР), в состав которого вошли специалисты терапевтического профиля, в том числе кардиолог. Были расширены возможности функциональной диагностики в виде суточ-

ного мониторинга артериального давления (АД) и суточной электрокардиографии (ЭКГ). Пациентам с артериальной гипертензией (АГ), получавшим лечение как в дневном стационаре, так и амбулаторно, выполнялось разработанное в ПТД № 5 10-дневное мониторирование АД, которое позволяло выяснить причину его подъема, влияние применяемой терапии, эмоциональных и стрессовых нагрузок. Методика включала обучение пациентов самоконтролю за АД, когда пациент измерял его трижды в день, описывая самочувствие при разных бытовых условиях. Через каждые 3 дня АД контролировалось медицинским персоналом.

В течение всего периода диспансерного наблюдения фтизиатрического пациента при выявлении у него хронической соматической патологии, осуществлялось его ведение врачом общей практики (ВОП) или терапевтом.

С началом пандемического коронавирусного периода вопрос возможного комплексного обследования фтизиатрических пациентов с коморбидными ХНИЗ непосредственно в ПТД № 5 стал наиболее актуальным, когда необходимо было максимально сократить количество направлений пациентов на внешние консультации, пересмотреть маршрутизацию потоков всех пациентов, особенно с признаками острых респираторных заболеваний [8].

С первых дней пандемии коронавирусной инфекции в ПТД № 5 были изданы внутренние приказы по усилению санитарно-эпидемиологического режима, перераспределению потоков пациентов, организации обследования пациентов с учетом коронавирусного анамнеза. Разработан алгоритм приема первичных пациентов (рис. 1).

Всем первичным пациентам ПТД № 5 выполнялись клинические и биохимические лабораторные исследования, ЭКГ, по направлению терапевта они были консультированы профильными специалистами, которые при необходимости осуществляли дальнейшее специализированное обследование. Было проведено письменное анкетирование пациентов на предмет перенесенной коронавирусной инфекции или наличия признаков острого респираторного заболевания.

С введением мультидисциплинарного обследования пациентов удалось не только сократить их контакты с COVID-19, но и выявить сложные кардиологические заболевания, определить их связь с вирусной инфекцией, дальнейший медицинский маршрут для своевременного начала лечения как туберкулеза, так и кардиологической патологии. Некоторые примеры приведены в данной статье.

Клинические случаи

Пациент Ф., 52 года, был принят на диспансерное наблюдение как лицо, контактировавшее с больным открытой формой туберкулеза [9].

При первичном осмотре врачом общей практики он жаловался на слабость, быструю утомляемость, дискомфорт в грудной клетке. Было выяснено, что данные явления возникли через 2–3 нед. после перенесенной коронавирусной инфекции, подтвержденной *post factum*, в процессе сбора анамнеза. На момент обращения заболевание уже длилось около 1,5 мес.

Данные объективного осмотра указывали на нарушение сердечного ритма. На ЭКГ, а затем и при суточном ЭКГ-мониторировании (рис. 2) была выявлена наджелудочковая экстрасистолия из атриовентрикулярного (АВ) соединения (за сутки 8905 экстрасистол / 547 эпизодов аллоритмии: би-, три- и квадригеминии).

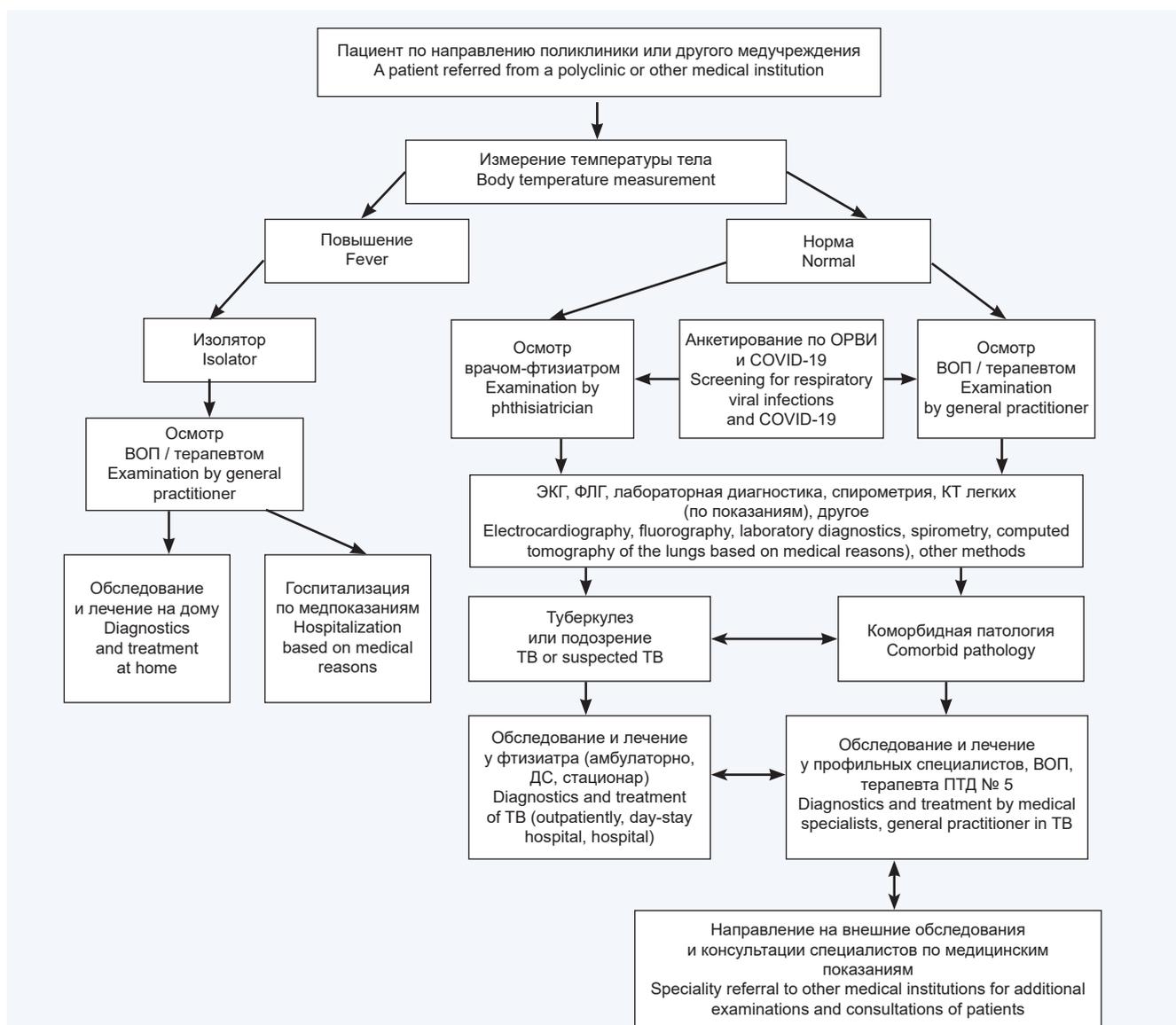


Рис. 1. Алгоритм приема и обследования первичных пациентов СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5» в период пандемии коронавирусной инфекции
Fig. 1. Algorithm of examination of primary patients in TB Dispensary No. 5 during the coronavirus pandemic

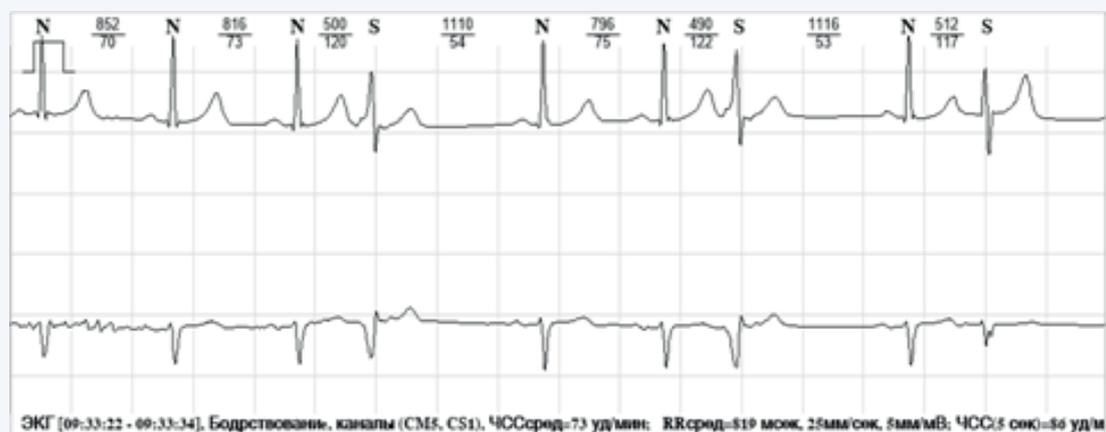


Рис. 2. Фрагмент суточного ЭКГ-мониторирования пациента Ф. Аллоритмия наджелудочковых экстрасистол из АВ-соединения
Fig. 2. Fragment of 24-hour ECG-monitoring of a patient F. Allorhythmia of supraventricular extrasystoles from AV-junction

Биохимические и иммунологические исследования выявляли признаки острого миокардита (СРБ 21 мг/л; фибриноген 9 г/л, СОЭ 36 мм/ч). Пациент был консультирован кардиологом-аритмологом. Назначенное лечение и наблюдение проводилось в ПТД № 5. Через месяц проведенного лечения жалоб пациент не предъявлял, количество экстрасистол снизилось до 3540 шт. Лабораторные показатели пришли к норме. Туберкулез у пациента выявлен не был, после установленного срока наблюдения (4А группа диспансерного наблюдения, контактные с открытой формой туберкулеза) пациент был выписан с рекомендацией дальнейшего лечения и наблюдения кардиологом по месту прикрепления полиса ОМС.

Пациент Х., 42 года, был принят на диспансерное наблюдение по поводу флюоропатологии, подозрительной на туберкулез. Он жаловался на головную боль, быструю утомляемость, кашель со скудной мокротой, нарушение носового дыхания, редкие непродолжительные головокружения, сопровождающиеся неустойчивой походкой и тошнотой. Первоначально пациент проходил лечение в районной поликлинике по поводу острого респираторного заболевания, что послужило поводом для выполнения цифровой флюорографии органов грудной полости, обнаружившей субплевральные слабоинтенсивные очаговые изменения по типу «матового стекла» в средних отделах обоих легких. Проведенная антибактериальная терапия была недостаточно эффективна. Патологии сердца выявлено не было.

При обследовании в ПТД № 5 данные флюорографические изменения были расценены как типичные для перенесенной вирусной инфекции. Первичный осмотр врачом общей практики выявил у пациента грубый пансистолический шум в проекции митрального клапана, явно указывающий на митральную недостаточность. Пациент был направлен на эхокардиографию (ЭхоКГ), была диагностирована миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, пролапс III степени (12%13 мм) с митральной регургитацией II–III степени: резко эксцентричная струя, направленная на межпредсердную перегородку.

Фтизиатрическое обследование туберкулез не выявило. После клинического выздоровления от вирусной

пневмонии пациент консультирован кардиохирургом, было запланировано хирургическое лечение обнаруженного порока сердца, до осуществления которого пациент находился под наблюдением врача-кардиолога по месту прикрепления полиса ОМС. Описанный случай [10] не является осложнением вирусной инфекции, но разработанный в ПТД № 5 алгоритм обследования пациентов в период пандемии COVID-19 помог выявить у пациента порок митрального клапана, четко определить дальнейшее наблюдение и обследование уже в районной поликлинике, не только самого пациента, но и его шестерых детей, так как доказана генетическая предрасположенность этого заболевания [11, 12].

Пациентка Л., 15 лет, поступила на амбулаторное лечение в ПТД № 5 после стационарного лечения туберкулеза. В связи с перенесенной коронавирусной инфекцией и продолжением химиотерапии ей была выполнена ЭКГ, хотя жалоб со стороны сердца она не предъявляла. Объективный осмотр также не выявлял патологии сердца. При нормостеническом телосложении пациентки на ЭКГ было выявлено отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо до $+160^\circ$. Был проведен сравнительный анализ предыдущих ЭКГ, который показал, что ЭОС была патологически отклонена уже до заболевания как туберкулезом, так и COVID-19, но при этом отмечалось снижение процессов реполяризации в области верхушечно-боковой стенки левого желудочка, что не исключало вирусного влияния на миокард. ЭхоКГ выявила у пациентки врожденную патологию сердца в виде коронаро-желудочковой фистулы. К фтизиатрическому лечению были добавлены кардиопротекторы. Через месяц на контрольной ЭКГ отмечалось улучшение процессов реполяризации указанной области. Пациентка была направлена на консультацию кардиохирурга, который осуществляет дальнейшее ее наблюдение.

Пациентка К., 27 лет, получала химиотерапию по поводу туберкулеза легких, на фоне которой было выявлено ощущаемое нарушение ритма сердца, подтвержденное суточным ЭКГ мониторингом (рис. 3). За сутки было выявлено 1365 наджелудочковых экстрасистол, из которых несколько эпизодов групповых до 3 кардиоциклов.

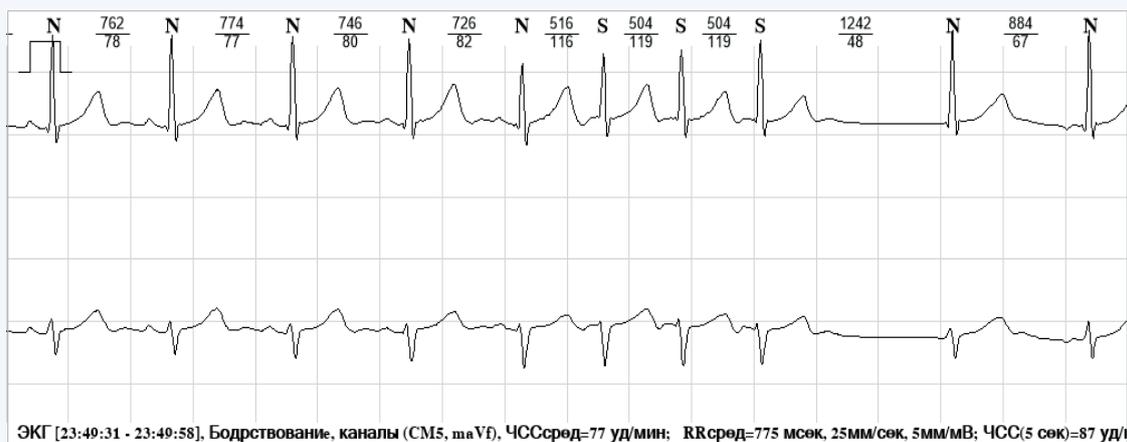


Рис. 3. Фрагмент суточного ЭКГ мониторинга пациентки К. Групповая наджелудочковая экстрасистола
Fig. 3. Fragment of 24-hour ECG-monitoring of a patient K. The group supraventricular extrasystole

Изучая анамнез заболевания, было выяснено, что пациентка перенесла коронавирусную инфекцию. Несмотря на легкое течение вирусной инфекции, факт возможного ее влияния на ритм сердца не был исключен. Временно были отменены возможные аритмогенные лекарственные противотуберкулезные препараты, к лечению добавлены кардиопротекторы. После восстановления ритма продолжена химиотерапия без побочных явлений.

Во всех случаях выявления описанных заболеваний по окончании диспансерного наблюдения в ПТД № 5 пациентам была выдана подробная выписка с направлением к профильным специалистам.

Заключение

Организация отделения медико-социальной помощи и реабилитации в ПТД № 5 показала свою актуальность и своевременность. Совместная работа специалистов как фтизиатрического, так и терапевтического профилей по разработанному в период пандемии коронавирусной инфекции алгоритмам выявила у фтизиатрических пациентов кардиологическую патологию, по разным причинам ранее не диагностированную. В ПТД № 5 пациенты получали обследование и лечение в пределах одного медицинского учреждения, что исключило их контакты с больными COVID-19 в поликлиниках общей лечебной сети.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом». URL: <https://base.garant.ru/70340750/>
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». URL: <https://docs.cntd.ru/document/420248060>
3. Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северо-Кавказа*. 2014;9(4):329–331. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09092.
4. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:10–14. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14.
5. Дробот Н.Н., Шевченко Н.П., Шаповаловский В.В. Коморбидность туберкулеза и соматической патологии. *Современные наукоемкие технологии*. 2010;2:84–84. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24480>
6. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Савушкина И.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(9):6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза...». URL: <https://rg.ru/2019/06/21/minzdrav-prikaz127-site-dok.html>
8. Божков И.А., Баласанянц Г.С., Юбрина И.В., Ченцов Д.В., Корнева Н.В., Врабий Д.А. Временные рекомендации по диагностике, лечению

Междисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидных с туберкулезом хронических кардиологических заболеваний стал хорошим примером принципов вторичной и третичной профилактики, что способствовало раннему выявлению ХНИЗ, снижению случаев их обострения. Комплексное обследование пациентов, нуждающихся в противотуберкулезной химиотерапии, дало возможность предусмотреть ее возможные негативные влияния, а в некоторых случаях изменить тактику лечения.

Нарушения ритма сердца как следствие коронавирусной инфекции, выявленные у пациентов ПТД № 5, подтверждают информацию, описанную в литературе [13%15].

С учетом возможных кардиологических осложнений перенесенной коронавирусной инфекции обследование и контроль при проведении противотуберкулезной химиотерапии стал обязательным для всех пациентов.

Очевидна целесообразность работы специалистов терапевтического профиля в противотуберкулезном диспансере даже вне таких ситуаций, как пандемия коронавирусной инфекции.

Получение всесторонней первичной, в том числе специализированной, медико-санитарной помощи пациентам ПТД № 5, не только снизило сроки эффективного противотуберкулезного лечения, но и повысило удовлетворенность пациентов, их приверженность лечению.

- нию туберкулеза и диспансерному наблюдению во фтизиатрических организациях в условиях эпидемии COVID-2019. СПб; 2020:32.
9. Юбрина И.В., Дегтярева Л.Н., Божков И.А. Вирусный миокардит с нарушением ритма сердца как осложнение COVID-19 в практике семейного врача противотуберкулезного диспансера. *Российский семейный врач*. 2021;25(3):41–49. DOI: 10.17816/RFD.77027.
10. Юбрина И.В., Филиппова С.О., Божков И.А., Врабий Д.А. Случай выявления бессимптомной миксоматозной дегенерации митрального клапана с регургитацией III степени в практике семейного врача. *Российский семейный врач*. 2020;24(3):33–38. DOI: 10.17816/RFD46242.
11. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;1:8–16.
12. Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В., Журавлева И.Ю., Демидов Д.П., Железнев С.И., Малахова О.Ю. и др. Патология митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(11):81–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-81-86.
13. Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Шумович И.В. Поражение сердца при COVID-19: непосредственные и отдаленные наблюдения. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(3):48–60. DOI: 10.17816/pmj38348-60.
14. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(1):16–31. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-16-31.
15. Хазова Е.В., Валиахметов Р.В., Булашова О.В., Малкова М.И. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Практическая медицина*. 2021;19(6):10–13. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-10-13.

References

1. Order of the Health Ministry of the Russian Federation No. 932n dated November 15, 2012 "About statement of the procedure of medical care for TB patients". (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/70340750/>
2. Order of the Health Ministry of the Russian Federation No.951n dated December 29, 2014 "About statement of methodological recommendations to improve the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory organs". (In Russ.).

3. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: the problem of comorbidity. *Medical News of North Caucasus*. 2014; 9(4):329–331. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2014.09092.
4. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:10–14. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14.
5. Drobot N.N., Shevchenko N.P., Shapovalovskij V.V. Comorbidity of tuberculosis and somatic pathology. *Modern Problems of Science and Education*. 2010;2:84–84. (In Russ.). URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24480>

6. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Savushkina I.A. Bronchial asthma and COVID-19: Comorbidity issues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(9):6–14. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14.
7. Order of the Health Ministry of the Russian Federation No. 127n dated March 13, 2019 "About statement of the procedure of medical follow-up care for TB patients, contact persons with the open form of TB and patient with suspected TB...". (In Russ.).
8. Bozhkov I.A., Balasanjanc G.S., Jubrina I.V., Chentsov D.V., Korneva N.V., Vrabij D.A. Temporary guidelines for the diagnosis, treatment of tuberculosis and dispensary observation in TB organizations during an epidemic COVID-2019. St.-Petersburg; 2020:32. (In Russ.).
9. Yubrina I.V., Degtyareva L.N., Bozhkov I.A. The viral myocarditis with cardiac arrhythmia as complication of COVID-19 in the practice of family doctor of the tuberculosis dispensary. *Russian Family Doctor*. 2021;25(3):41–49. (In Russ.). DOI: 10.17816/RFD.20213.
10. Yubrina I.V., Filippova S.O., Bozhkov I.A., Vrabij D.A. A case of finding of asymptomatic 3rd stage myxomatous degeneration of the mitral valve in general practice. *Russian Family Doctor*. 2020;24(3):33–38. (In Russ.). DOI: 10.17816/RFD46242.
11. Volchkova N.S., Subkhankulova S.F., Subkhankulova A.F. Inherited disorders of connective tissue: Main dysplastic syndrome and phenotype, clinical management of patients. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2016;1:8–16. (In Russ.).
12. Bogachev-Prokofiev A.V., Afanasiev A.V., Zhuravleva I.Yu., Demidov D.P., Zheleznev S.I., Malakhova O.Yu. et al. Mitral valve pathology in connective tissue dysplasia. *Russ. J. Cardiol.* 2016;(11):81–86. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-81-86.
13. Karpunina N.S., Khlynova O.V., Shumovich I.V. Heart injury in COVID-19: Immediate and long-term follow-up. *Perm Medical Journal*. 2021;38(3):48–60. (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj38348-60.
14. Kanorskii S.G. COVID-19 and the heart: Direct and indirect impact. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(1):16–31. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-16-31.
15. Khazova E.V., Valiakhmetov R.V., Balashova O.V., Malkova M.I. Cardiac arrhythmias in new coronavirus infection (COVID-19). *Practical Medicine*. 2021;19(6):10–13. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-10-13.

Информация о вкладе авторов

Божков И.А. – идея и концепция исследования, контроль за написанием, редакция текста статьи.

Юбрина И.В., Корнева Н.В. – сбор и обработка информации.

Юбрина И.В. – анализ полученных данных и написание текста.

Корнева Н.В. – оформление рукописи в соответствии с требованиями журнала.

Author contribution information

Igor A. Bozhkov – idea and concept of the study; control over the drafting, and editing the manuscript.

Irina V. Yubrina and Natalya V. Korneva – collection and processing of information.

Irina V. Yubrina – data analysis and writing the manuscript.

Natalya V. Korneva – formatting the article in accordance with the requirements of the journal.

Сведения об авторах

Юбрина Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; заведующий кабинетом мониторинга туберкулеза и методической работы, Противотуберкулезный диспансер № 5. ORCID 0000-0003-4442-3171. SPIN-код 3387-5719.

E-mail: zav-monitoring@ptd5spb.ru.

Божков Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова; профессор кафедры семейной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; профессор кафедры, главный врач Противотуберкулезного диспансера № 5. ORCID 0000-0001-5586-9633, SPIN-код 7240-8346.

E-mail: glvr@ptd5spb.ru.

Корнева Наталья Вячеславовна, канд. мед. наук, заведующий отделением медико-социальной помощи и реабилитации, Противотуберкулезный диспансер № 5; ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. ORCID 0000-0003-1428-8263, SPIN-код 2704-5945.

E-mail: n.korneva82@mail.ru.

Information about the authors

Irina V. Yubrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Family Medicine Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the TB Monitoring and Methodology, TB Dispensary No. 5. ORCID 0000-0003-4442-3171.

E-mail: zav-monitoring@ptd5spb.ru.

Igor A. Bozhkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Family Medicine Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Professor, Family Medicine Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of TB dispensary No. 5. ORCID 0000-0001-5586-9633.

E-mail: glvr@ptd5spb.ru.

Natalya V. Korneva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical-Social Care and Rehabilitation Department, TB dispensary No. 5; Assistant, Department of the Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. ORCID 0000-0003-1428-8263.

E-mail: n.korneva82@mail.ru.

✉ **Irina V. Yubrina**, e-mail: zav-monitoring@ptd5spb.ru

Received June 06, 2022

✉ **Юбрина Ирина Вячеславовна**, e-mail: zav-monitoring@ptd5spb.ru

ru.

Поступила: 29.06.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-90-97>
УДК 616.441-08(048)

Фундаментальные и клинические аспекты заболеваний щитовидной железы и новые подходы для их лечения (обзор литературы)

Е.А. Фокина, А.О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Аннотация

Распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в том числе аутоиммунного гипертиреоза (болезни Грейвса), аутоиммунного тиреоидита, различных форм тиреоидного рака, с каждым годом возрастает, в то время как эффективность их лечения по-прежнему остается низкой и ограничивается в основном заместительной терапией тиреоидными гормонами и хирургическими и радиоизотопными методами. В настоящем обзоре представлено современное состояние проблемы фармакологической коррекции заболеваний ЩЖ, рассмотрены новые подходы, направленные на регуляцию функциональной активности компонентов системы синтеза тиреоидных гормонов в фолликулярных клетках ЩЖ, включая его начальный, сенсорный, компонент – рецептор тиреотропного гормона. Среди препаратов, которые разрабатываются в настоящее время, необходимо выделить аллостерические регуляторы рецептора тиреотропного гормона, специфичные к нему антитела, а также селективные агонисты β -изоформы рецепторов тиреоидных гормонов.

Ключевые слова:	щитовидная железа, рецептор тиреотропного гормона, тиреоидные гормоны, фармакотерапия, антитиреоидные препараты.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа поддержана Российским научным фондом (проект № 19-75-20122).
Для цитирования:	Фокина Е.А., Шпаков А.О. Фундаментальные и клинические аспекты заболеваний щитовидной железы и новые подходы для их лечения (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):90–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-90-97 .

Thyroid diseases and new approaches for their treatment

Ekaterina A. Fokina, Alexander O. Shpakov

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44, Toreza ave, Saint Petersburg, 194223, Russian Federation

Abstract

The prevalence of thyroid diseases including autoimmune hyperthyroidism (Graves' disease), autoimmune thyroiditis, and different forms of thyroid cancer is increasing every year, while the effectiveness of their treatment remains low and is limited, mainly, to replacement therapy with thyroid hormones and surgical and radioisotope methods. This review presents the current state of the problem of pharmacological correction in thyroid diseases including new approaches to the regulation of the functional activity of the components of the thyroid hormone synthesis system in thyroid follicular cells, in particular, its initial, sensory component, the thyroid-stimulating hormone receptor. Among the drugs that are currently being developed, it is necessary to focus on allosteric regulators of the thyroid-stimulating hormone receptor, specific antibodies to it, as well as selective agonists of the β -isoform of thyroid hormone receptors.

Фокина Екатерина Александровна, e-mail: fokina-katrina@yandex.ru.

Keywords:	thyroid gland, thyroid-stimulating hormone receptor, thyroid hormones, pharmacotherapy, antithyroid drugs.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was supported by the Russian Science Foundation (No. 19-75-20122).
For citation:	Fokina E.A., Shpakov A.O. Thyroid diseases and new approaches for their treatment. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):90–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-90-97 .

Введение

В последние годы число заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) продолжает повышаться, и это во многом обусловлено повышением продолжительности жизни, что приводит к накоплению в человеческой популяции хронических неинфекционных заболеваний, в том числе эндокринных [1]. По данным различных авторов, распространенность дисфункций ЩЖ в мире варьирует от 10 до 30% от общего населения и в значительной степени зависит от условий питания и климатической зоны [2]. По данным когортных исследований, гипертиреоз (включая субклинический) встречается у 0,5–2% женщин, но в среднем в 10 раз реже встречается у мужчин [3]. Распространенность гипотиреоза различной этиологии варьирует в зависимости от региона и колеблется от 1 до 8% от общей популяции, а расчетная частота развития новых случаев гипотиреоза в европейских странах составляет 226 случаев на 100 000 населения в год [4].

Аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса)

В основе болезни Грейвса лежит образование стимулирующих аутоантител к внеклеточному домену рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), который локализован в плазматической мембране тироцитов и отвечает за синтез и секрецию тиреоидных гормонов – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [5]. Результатом этого является неконтролируемая активация рецептора ТТГ и гиперпродукция тиреоидных гормонов. Наряду с выработкой аутоантител к рецептору ТТГ у значительной части пациентов с болезнью Грейвса снижается иммунная толерантность к другим компонентам тиреоидной системы. Так, у 50–70% из них обнаруживаются антитела к ферменту тиреопероксидазе (ТПО), ответственному за йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина (ТГ) и за слияние йодированных остатков тирозина при синтезе тиреоидных гормонов, а также антитела к ТГ – продуцируемому фолликулярными клетками щитовидной железы белку, являющемуся источником йодированных остатков тирозина [6].

В настоящее время представлены доказательства того, что имеется множество причин развития болезни Грейвса, среди которых генетические факторы, эпигенетические изменения, нарушения гормонального и метаболического статуса, а также факторы окружающей среды. Наследственные факторы считают определяющими в этиологии болезни Грейвса, что убедительно продемонстрировано в когортных исследованиях случаев семейного аутоиммунного гипертиреоза, а также подтверждается данными об этнических особенностях встречаемости этого заболевания [7, 8]. Болезнь Грейвса, как полагают, является полигенным заболеванием, и на данный момент выявлен целый ряд генов, ответственных за ее развитие. При этом каждый ген по отдельности вносит сравнительно небольшой вклад в развитие болезни Грейвса, поскольку

у пациентов с этой патологией, как правило, имеются комбинации мутаций сразу в нескольких генах [6]. Показано, что часть этих генов ответственны за развитие различных аутоиммунных заболеваний, в то время как некоторые ассоциированы исключительно с заболеваниями ЩЖ [8].

Одним из факторов, способствующих развитию болезни Грейвса, является женский пол пациента. Непосредственными причинами здесь являются полиморфизм эстрогенового рецептора 2-го типа (ESR2) [9, 10] и особенности инактивации X-хромосомы [11, 12]. К неспецифическим факторам окружающей среды, способствующим развитию болезни Грейвса, относят курение, употребление наркотических и психоактивных веществ, стрессовые воздействия, вирусные заболевания, радиационные и химические воздействия [13]. К специфическим факторам относится избыток потребляемого йода, в том числе вместе с пищей [14].

Классические подходы к лечению аутоиммунного гипертиреоза

Среди основных подходов для лечения аутоиммунного гипертиреоза традиционно рассматривают эрадикацию избытка тиреоидных гормонов, что позволяет восстановить эутиреоидное состояние у пациентов. Для этого могут быть использованы антитиреоидные препараты (АТП), позволяющие снизить уровни тиреоидных гормонов, а также хирургические методы и радиойодтерапия (РЙТ), направленные на уменьшение объема ткани ЩЖ, продуцирующей тиреоидные гормоны (рис. 1) [15]. Современные рекомендации по стратегии применения этих подходов приведены в Руководстве Европейской тиреоидной ассоциации по лечению болезни Грейвса [16].

Антитиреоидные препараты

АТП являются терапией первой линии выбора для пациентов с впервые установленным диагнозом аутоиммунного гипертиреоза. Среди них различные производные тионамида, такие как пропилтиоурацил, метамизол и карбимазол, который является проактивным АТП и в организме метаболизируется в метамизол. Механизм действия производных тионамида заключается в ингибировании ряда ферментов, вовлеченных в синтез тиреоидных гормонов. Так, все эти производные способны ингибировать ТПО, в то время как пропилтиоурацил также ингибирует фермент дейодиназу 1-го типа, которая ответственна за превращение Т4 в активную форму Т3 [17]. Среди фармакологических эффектов АТП необходимо обратить внимание на подавление ими окислительного стресса и воспалительных процессов. Однако до сих пор не установлено, являются ли эти эффекты следствием непосредственного воздействия препаратов на ткани-мишени, или они опосредованы достижением эутиреоидного состояния [18].



Рис. 1. Соотношение классических и новых подходов к лечению различных патологий щитовидной железы
Fig. 1. The ratio of classical and new approaches to the treatment of various pathologies of the thyroid gland

Лечение АТП считается относительно безопасным, поскольку частота развития нежелательных побочных реакций обычно не превышает 5%. В то же время при развитии серьезных осложнений переход на другой препарат внутри этой лекарственной группы, как правило, затруднен в связи с перекрестной реактивностью. Наиболее распространенными побочными эффектами, вызываемыми производными тионамида, являются кожные реакции, агранулоцитоз, гепатотоксичность, васкулит. Значительным недостатком терапии АТП является высокая частота развития рецидивов, которые в большинстве случаев наступают уже через 12 мес. после завершения лечения. Так, после отмены АТП в течение двух лет рецидивы возникают у 37% пациентов с первично установленным диагнозом болезни Грейвса [19]. Риск их развития индивидуален и зависит от множества факторов, среди которых возраст больного, наличие вредных привычек, размер зоба [15]. Одним из подходов, направленных на снижение риска рецидивов, является пролонгированная терапия метамизолом [20]. Несмотря на это, в настоящее время основной рекомендацией Европейской тиреоидной ассоциации для предотвращения рецидивов болезни Грейвса являются РИТ и тироидэктомия [16].

Терапия радиоактивным йодом (^{131}I)

РИТ, впервые использованная еще в 1941 г., позволяет уменьшить объем ткани ЩЖ путем активации

в ней процессов цитолиза. Механизм действия радиоактивного изотопа йода ^{131}I состоит в избирательном накоплении в клетках ЩЖ и их облучении изнутри. Основным отличием РИТ от консервативных методов лечения является позднее проявление ее терапевтического эффекта, поскольку у большинства пациентов нормализация уровней гормонов ЩЖ достигается только через год после обработки радиоактивным йодом [21, 22]. Основными показаниями к назначению РИТ при лечении пациентов с болезнью Грейвса являются: (1) сохранение или рецидив гипертиреоза после курса АТП, (2) серьезные побочные эффекты, вызванные АТП, (3) низкая чувствительность пациентов к АТП, (4) желание пациента.

Отложенный эффект РИТ вызывает необходимость в назначении АТП как до начала такой терапии, так и после нее, что позволяет нормализовать уровни тиреоидных гормонов до наступления антитиреоидного эффекта РИТ. Однако результатом такого комбинированного лечения является повышение рисков побочных эффектов, которые в этом случае обусловлены как АТП, так и РИТ [23]. Выявлена положительная корреляция между применением РИТ и повышением смертности пациентов, причем основной вклад в рост смертности вносили нарушения функций сердечно-сосудистой системы [24]. Однако недавние когортные исследования показали, что риск развития осложнений при РИТ обусловлен в основном

плохо контролируемым гипертиреозом, а не применением радиотерапии [25]. Широко обсуждается вопрос о взаимосвязи между РИТ и повышением риска развития злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта и легких. На основе всестороннего анализа, проведенного в 2022 г., L. Bartalena и соавт. заключили, что и в этом случае повышение риска развития онкологических заболеваний в большей степени обусловлено длительным некомпенсированным гипертиреозом, а не применением РИТ [18]. Вследствие этого при назначении РИТ и проведении лечения радиоактивным йодом болезни Грейвса особое внимание необходимо уделять постоянному мониторингу уровней тиреоидных гормонов в крови пациентов. Необходимо отметить, что к нежелательным эффектам РИТ, ассоциированным непосредственно с использованием этого подхода для лечения аутоиммунного гипертиреоза, относят боли в области ЩЖ, сиалоаденит и отеки. РИТ также может вызывать орбитопатию Грейвса, для профилактики которой могут быть использованы препараты глюкокортикостероидов.

Хирургическое лечение болезни Грейвса

Оперативное вмешательство (тироидэктомия) является наименее предпочтительным способом лечения аутоиммунного гипертиреоза. Показаниями к тиреоидэктомии являются: (1) рецидив после однократного курса АТП, (2) большой зоб (более 40–50 мл) с симптомами компрессии соседних органов или без них, (3) ультразвукографически и цитологически подозрительные узлы, (4) отказ или отсутствие условий для проведения РИТ в качестве радикального лечения, (5) непереносимость АТП при беременности (это исключительная ситуация, требующая хирургического вмешательства во II триместре беременности), (5) низкий уровень поглощения радиоактивного йода тканью ЩЖ, что делает РИТ мало эффективной, (6) желание пациента.

Преимуществами тиреоидэктомии являются отсутствие радиационного риска, быстро достижимый контроль над гипертиреозом, отсутствие риска развития офтальмопатии. Однако этот вид лечения характеризуется рядом рисков, одни из которых обусловлены непосредственно хирургическим вмешательством и анестезией (кровотечение, инфекционные осложнения, образование рубца и т. д.), в то время как другие обусловлены локализацией вмешательства (паралич гортанного нерва, гипопаратиреоз). Помимо этого, пациенты, перенесшие тиреоидэктомию, вынуждены пожизненно принимать тиреоидные препараты (L-тироксин и др.) для поддержания эутиреоидного состояния.

Новые подходы к лечению аутоиммунного гипертиреоза

Все вышесказанное указывает на необходимость разработки новых подходов для лечения болезни Грейвса. Здесь основное внимание сконцентрировано на разработке таргетных препаратов, которые способны воздействовать на определенное звено патогенеза заболевания и, таким образом, могут минимизировать побочные эффекты, характерные для применяемой сейчас антигипертиреоидной терапии. Все эти подходы в той или иной степени связаны с регуляцией активности рецептора ТТГ, который является мишенью для стимулирующих антител к этому рецептору. К таким подходам

относят восстановление иммунной толерантности к рецептору ТТГ [26], ингибирование активности рецептора ТТГ, в том числе с помощью блокирующих рецептор ТТГ антител [27] и с помощью низкомолекулярных аллостерических инверсионных агонистов и антагонистов рецептора ТТГ [28], снижение активности В-лимфоцитов, ответственных за синтез аутоантител к рецептору ТТГ [18].

Подход, в основе которого лежит восстановление иммунной толерантности к рецептору ТТГ, основан на повторном введении нарастающих количеств антигена. Этот подход активно применяется в аллергологии [29, 30], но до сих пор практически не использовался для лечения аутоиммунных заболеваний, так как введение антигенов может спровоцировать рецидив основного заболевания. Для снижения риска усиления аутоиммунного гипертиреоза в качестве эпитопов выбирали те участки рецептора ТТГ, которые не приводили к генерации аутоантител со стимулирующей активностью [26]. Пациентам с болезнью Грейвса вводили смесь двух синтетических пептидов (5D-K1: KKKKYVSIDVTLQQLSEHKKK; 9B-N: GLKMFDPDLTKVYSTD), которые соответствуют внеклеточным участкам рецептора ТТГ человека. Введение этой смеси, обозначенной как АТХ-GD-59, в течение 18 нед. приводило к улучшению функций ЩЖ у 7 из 10 пациентов с умеренно выраженной болезнью Грейвса. В крови 5 пациентов (50%) отмечали нормализацию концентрации свободного Т3, который является наиболее чувствительным маркером гипертиреоидного состояния. Наряду со снижением уровня тиреоидных гормонов снижался уровень аутоантител к рецептору ТТГ, что положительно коррелировало с улучшением состояния пациентов с гипертиреозом. Тем самым получены первые доказательства того, что смесь пептидов АТХ-GD-59 может иметь значительный терапевтический эффект при болезни Грейвса [26].

Одним из подходов для ингибирования активности рецептора ТТГ может быть применение аутоантител, блокирующих эти рецепторы [27]. Наибольший интерес представляют антитела K1-70TM, которые являются высокоспецифичными моноклональными аутоантителами к рецептору ТТГ человека и блокируют связывание гормона с рецептором и стимуляцию рецептора. Их активность оценивали у пациентов с болезнью Грейвса в рамках первой фазы клинических исследований. Было показано, что однократное внутримышечное введение (25 мг) антител K1-70TM или их однократное внутривенное введение (50 или 150 мг) снижали повышенные уровни свободного Т3, свободного Т4 и ТТГ до их значений в контроле и даже ниже. Также у пациентов были отмечены клинически значимые улучшения симптомов болезни Грейвса, что выражалось в уменьшении тремора, нормализации сна, улучшении ментальных способностей, улучшении функций желудочно-кишечного тракта. В пользу ослабления симптомов орбитопатии Грейвса свидетельствовали уменьшение показателей экзофтальма и снижение светочувствительности. Ни у одного из 18 пациентов, получивших антитела K1-70TM, не было выявлено заметных побочных эффектов, не наблюдалось значительного иммуногенного ответа [27]. Таким образом, на примере антител K1-70TM продемонстрирована перспективность применения блокирующих аутоантител к рецептору ТТГ для коррекции аутоиммунного гипертиреоза и орбитопатии Грейвса.

Воздействие на В-клетки, продуцирующие аутоантитела

Моноклональные антитела, направленные на CD-20 положительные В-лимфоциты, первоначально применялись для лечения неходжкинских лимфом, однако впоследствии были зарегистрированы как препараты для лечения других аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и системную красную волчанку. Препараты этой группы проходят различные фазы клинических исследований и в связи с множеством ограничений демонстрируют неоднозначные результаты, хотя эта группа лекарственных средств, безусловно, считается весьма перспективной [18].

Наиболее известным препаратом этой группы является ритуксимаб, который имеет сложный, не до конца выясненный механизм действия, обусловленный стимуляцией апоптотической и цитотоксической гибели В-лимфоцитов [31]. Истощение пула лимфоцитов происходит в течение нескольких часов после инфузии и сохраняется в течение 8 мес. [18, 32]. Терапия ритуксимабом сопровождается развитием ряда нежелательных явлений, таких как зуд в горле и заложенность носа, которые могут быть скорректированы скоростью инфузии препарата, а также суставной синдром и неспецифические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с образованием иммунных комплексов после введения препарата [33]. Препараты нового поколения, такие как окрелизумаб и офатумумаб, характеризующиеся лучшей переносимостью и более широким профилем безопасности, в перспективе могут заменить ритуксимаб и стать потенциальными препаратами для лечения болезни Грейвса.

Аллостерические антагонисты и инверсионные агонисты рецептора тиреотропного гормона

Наряду с аллостерическими агонистами рецептора ТТГ имеются лиганды расположенного в трансмембранном домене рецептора аллостерического сайта, наделенные активностью нейтральных антагонистов, способных подавлять стимуляцию рецептора его агонистами, или инверсионных агонистов, способных снижать собственную базальную активность рецептора ТТГ. В первом случае снижаются стимулирующие эффекты ТТГ и стимулирующих аутоантител к рецептору ТТГ, что важно при лечении болезни Грейвса. Во втором случае снижается не только гиперактивация рецептора ТТГ, вызванная различными по природе его агонистами, но также и активность рецептора, повышенная вследствие активирующих мутаций в кодирующем его гене, что может быть использовано при лечении обусловленного такими мутациями рака ЩЖ [34]. В настоящее время разработано несколько низкомолекулярных аллостерических антагонистов и инверсионных агонистов рецептора ТТГ, но они пока находятся на различных этапах доклинических испытаний [35, 36]. Нами созданы и изучены два тиено[2,3-*d*]-пиримидиновых производных с активностью антагониста (ТРУ1) и инверсионного агониста (ТР48) рецептора ТТГ, которые были активны в условиях *in vitro*, подавляя стимулирующие эффекты ТТГ на систему тиреоидогенеза в тироцитах FRTL-5, а также, что особенно ценно, в условиях *in vivo* при введении крысам, снижая уровень тиреоидных гормонов в крови и экспрессию генов тиреоидогенеза в ЩЖ, стимулированные интраназально вводимым тироприберинном, рилизинг-фактором ТТГ [37, 38]. Важно, что

ТР48 также, хотя и в незначительной степени, снижал базовые уровни тиреоидных гормонов.

Гипотиреоз, в том числе аутоиммунный тиреоидит

Распространенность в мире субклинической формы гипотиреоза, который характеризуется повышенным уровнем ТТГ и уровнем Т4 в пределах нормы, составляет 4,3%, в то время как манифестный гипотиреоз, для которого характерно снижение уровня тироксина на фоне повышенного уровня ТТГ, выявляется у 0,3% населения. Установленным фактом является более высокая встречаемость гипотиреоза среди женщин в сравнении с мужчинами [39]. Выявлены этнические особенности распространения этого заболевания. Так, в ретроспективном обсервационном исследовании канадских ученых [40] показано, что частота врожденного гипотиреоза ниже среди темнокожего населения и выше у народов Кавказа, что, по мнению авторов, является свидетельством генетической природы заболевания. В метаанализе полногеномных ассоциативных исследований показан значимый вклад вариабельности гена тиреопероксидазы в риск развития гипотиреоза [41]. Однако не только генетические факторы вовлечены в развитие этого заболевания, о чем свидетельствует наличие взаимосвязи между риском развития гипотиреоза, с одной стороны, и курением, гестационным возрастом на момент рождения (недоношенностью), алиментарной дистрофией, употреблением алкоголя и наркотических препаратов, с другой [4].

Основной причиной гипотиреозидных состояний является дефицит алиментарного йода. В регионах, эндемичных по дефициту йода, повышена заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом (болезнью Хашимото), который обусловлен выработкой антител к ТГ, ТПО и рецептору ТТГ [42]. Эти антитела образуются в ходе деструкции Щ через посредство активации Т- и В-клеточного иммунитета. Гипотиреоз может быть классифицирован на первичный, то есть вызванный уменьшением количества функционирующей ткани (например, в результате тиреоидэктомии) или нарушением синтеза тиреоидных гормонов (например, на фоне дефицита алиментарного йода), и на центральный или вторичный, то есть обусловленный патологией на уровне центральных отделов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (в частности, к центральному гипотиреозу относят опухоли гипофиза, синдром Шихана). Отличительной особенностью вторичного гипотиреоза является снижение уровня ТТГ в крови, в то время как при других клинических формах гипотиреозидных состояний уровень этого гормона в различной степени повышается. Сравнительно редкой формой гипотиреоза является состояние, в основе которого лежит повышение продукции дейодиназы 3-го типа гемангиомами или другими опухолями, что приводит к ускоренной деградации тиреоидных гормонов, являющихся субстратами для этой дейодиназы [43, 44].

Фармакологические подходы для лечения гипотиреоза

Поскольку гипотиреозидные состояния вне зависимости от вызывающих их причин являются классическими гормонодефицитными эндокринопатиями, то стандартным подходом для их лечения является заместительная терапия, для чего используют различные препараты тиреоидных гормонов – L-тироксин [4]. Терапия тиреоидными гормонами и их аналогами призвана возместить

возникший в организме дефицит тиреоидных гормонов, в первую очередь Т3, снизить уровень ТТГ в крови до такового, находящегося в пределах референсного интервала, и тем самым купировать патологические проявления основного заболевания с минимальными побочными эффектами.

К основным побочным эффектам терапии тиреоидных гормонов относят фибрилляцию предсердий и остеопороз, что во многом связано с ятрогенным избытком тироксина. Для предотвращения этих эффектов при терапии пациентов с помощью L-тироксина рекомендуется постоянный мониторинг уровней Т3, Т4 и ТТГ в крови [45]. Помимо этого, эффект от лечения, видимо, зависит от полиморфизма гена дейодиназы 2-го типа, которая ответственна за превращение проактивного тироксина в активную форму Т3 [46, 47].

Селективные агонисты рецепторов тиреоидных гормонов

Перспективным подходом к лечению гипотиреоза и сопутствующих ему метаболических расстройств является создание селективных агонистов рецепторов тиреоидных гормонов [48]. Эти рецепторы локализованы внутри ядра, будучи связаны с промоторными участками тиреоид-специфичных генов, и выполняют тем самым функции транскрипционных факторов [49, 50]. Имеются различные изоформы этих рецепторов – α и β , причем в функционально активном состоянии рецепторы тиреоидных гормонов образуют гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X. Показано, что β -изоформа рецептора, в отличие от α -изоформы, отвечает преимущественно за метаболические эффекты Т3 и Т4, в связи с чем основное внимание исследователей направлено на разработку селективных агонистов β -изоформы. Механизм действия тиромиметиков состоит в селективном связывании с рецептором тиреоидных гормонов в области лиганд-связывающего домена, следствием чего является потенцирование физиологических эффектов Т3 и Т4 [51].

На начальном этапе были разработаны два препарата – собетиром и эпротиром, которые показали высокую эффективность *in vitro*, однако во время их доклинических испытаний обнаружилось значительное токсическое действие этих препаратов на хрящевую ткань, в связи с чем дальнейшие их клинические исследования были прекращены [52]. Более перспективным, в том числе с точки зрения безопасности, оказался препарат ресметиром, который не оказывает влияния на частоту сердечного ритма (наиболее распространенный побочный эффект тиромиметиков), не нарушает процесса костеобразования и по механизму отрицательной обратной связи не подавляет центральные звенья регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [53]. В настоящее время ресметиром проходит уже третью фазу многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Аллостерические агонисты рецептора тиреотропного гормона

Использование ТТГ для стимуляции рецептора ТТГ в условиях клиники не применяется, что обусловлено как мощным онкогенным потенциалом препаратов ТТГ, так и высокой иммуногенностью гормона. В то же время в рецепторе ТТГ, наряду с расположенным в его эктодомене высокоаффинным (ортостерическим) сайтом, с которым

взаимодействует ТТГ, имеются еще и аллостерические сайты. Они локализованы в трансмембранном и цитоплазматическом доменах рецептора и также могут быть вовлечены в регуляцию активности рецептора ТТГ и модуляцию его ответа на ТТГ [34]. Наиболее перспективными кандидатами на роль аллостерических агонистов рецептора ТТГ являются низкомолекулярные соединения, способные проникать в аллостерический сайт, расположенный внутри трансмембранного канала рецептора, и переводить его в активированное состояние (см. рис. 1). Поскольку этот сайт не перекрывается с ортостерическим сайтом, то связывание таких аллостерических агонистов не препятствует эффективному взаимодействию ТТГ с гормоном, то есть не приводит к ТТГ-резистентности [35, 36]. Нами разработаны препараты, являющиеся производными тиено[2,3-d]-пиримидина, которые способны в условиях *in vitro* при действии на культуру тироцитов крысы FRTL-5 повышать экспрессию генов, вовлеченных в синтез тиреоидных гормонов. В условиях *in vivo* при введении крысам данные препараты повышают у них уровень тиреоидных гормонов в крови, а также усиливают экспрессию тиреопероксидазы и дейодиназы 2-го типа в ткани ЩЖ, как это продемонстрировано для наиболее активного из них – соединения ТРУ3т [54]. Важно, что производные тиено[2,3-d]-пиримидина сохраняют свою активность не только при внутрибрюшинном, но и при пероральном введении, что делает их прототипами препаратов для стимуляции тиреоидогенеза. Определенный интерес представляют и пептиды, соответствующие третьей цитоплазматической петле рецептора ТТГ, которые, взаимодействуя с аллостерическим сайтом, локализованным в цитоплазматических петлях, активируют рецептор ТТГ и повышают уровень тиреоидных гормонов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [55, 56]. Следует, однако, отметить, что пептидные регуляторы не устойчивы в кровотоке, и эффективным в случае их применения являлось только интраназальное введение.

Заключение

Несмотря на то, что заболевания ЩЖ известны с древних времен, терапевтические подходы к коррекции гипертиреоза и гипотиреоза разработаны в недостаточной степени и имеют ряд серьезных ограничений, связанных как с вариабельностью этиологических факторов заболеваний ЩЖ, так и с несовершенством самих подходов с точки зрения патогенеза этих заболеваний. Многочисленные нежелательные эффекты классических методов лечения патологии ЩЖ снижают качество жизни пациентов и иногда могут стать причиной вынужденного отказа от терапии. Поэтому непрерывно ведется поиск новых, в том числе фармакологических, подходов для лечения гипо- и гипертиреоидных состояний. Полученные в последние годы данные о молекулярных причинах таких патологий ЩЖ, как болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит, позволяют разрабатывать принципиально новые таргетные препараты, мишенью которых являются различные звенья системы тиреоидогенеза, в том числе рецептор ТТГ. Среди них аллостерические регуляторы рецептора ТТГ, антитела, способные специфично взаимодействовать с этими рецепторами, селективные агонисты внутриклеточных рецепторов тиреоидных гормонов. Все эти препараты в перспективе смогут стать более безопасной альтернативой существующим терапевтическим подходам.

Литература / References

- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1684–1735. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31891-9.
- Vanderpump M.P.J. Epidemiology of thyroid disorders. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L. (eds.) The thyroid and its diseases. Springer International Publishing AG; 2019:75–85. DOI: 10.1007/978-3-319-72102-6_6.
- Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br. Med. Bull.* 2011;99:39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr030.
- Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., Azizi F., Pearce E.N., Peeters R.P. Hypothyroidism *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022;8(1):30. DOI: 10.1038/s41572-022-00357-7.
- Burch H.B., Cooper D.S. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. 2015;314(23):2544–2554. DOI: 10.1001/jama.2015.16535.
- Wémeau J.L., Klein M., Sadoul J.L., Briet C., Vélayoudom-Céphise F.L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2018;79(6):599–607. DOI: 10.1016/j.ando.2018.09.002.
- Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(2):930–934. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7242.
- Antonelli A., Ferrari S.M., Ragusa F., Elia G., Paparo S.R., Ruffilli I. et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;34(1):101387. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101387.
- Kisiel B., Bednarczuk T., Kostrzewa G., Kosińska J., Miśkiewicz P., Płazińska M.T. et al. Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008;68(3):429–434. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03060.x.
- Cury S.S., Oliveira M., Sábio M.T., Clara S., Luvizotto Rd. A., Conde S. et al. Gene expression of estrogen receptor-alpha in orbital fibroblasts in Graves' ophthalmopathy. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015;59(3):273–276. DOI: 10.1590/2359-3997000000050.
- Brix T.H., Knudsen G.P., Kristiansen M., Kyvik K.O., Orstavik K.H., Hegedüs L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(11):5949–5953. DOI: 10.1210/jc.2005-1366.
- Simmonds M.J., Kavvoura F.K., Brand O.J., Newby P.R., Jackson L.E., Hargreaves C.E. et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: An association study and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(1):E127–E131. DOI: 10.1210/jc.2013-2667.
- Ferrari S.M., Fallahi P., Antonelli A., Benvenega S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:50. DOI: 10.3389/fendo.2017.00050.
- Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;24(1):107–115. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
- Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid*. 2011;21(6):585–591. DOI: 10.1089/thy.2011.2106.ed3.
- Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018;7(4):167–186. DOI: 10.1159/000490384.
- Burch H.B., Cooper D.S. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;179(5):R261–R274. DOI: 10.1530/EJE-18-0678.
- Bartalena L., Piantanida E., Gallo D., Ippolito S., Tanda M.L. Management of Graves' hyperthyroidism: Present and future. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2022;17(2):153–166. DOI: 10.1080/17446651.2022.2052044.
- Vos X.G., Ender T., Zwinderman A.H., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with graves' hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(4):1381–1389. DOI: 10.1210/jc.2015-3644.
- Azizi F., Ataie L., Hedayati M., Mehrabi Y., Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur. J. Endocrinol.* 2005;152(5):695–701. DOI: 10.1530/eje.1.01904.
- Aung E.T., Zammitt N.N., Dover A.R., Strachan M.W.J., Seckl J.R., Gibb F.W. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019;90(1):192–199. DOI: 10.1111/cen.13873.
- Bonnema S.J., Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: Effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):920–980. DOI: 10.1210/er.2012-1030.
- Walter M.A., Briel M., Christ-Crain M., Bonnema S.J., Connell J., Cooper D.S. et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7592):514. DOI: 10.1136/bmj.39114.670150.BE.
- Metso S., Jaatinen P., Huhtala H., Auvinen A., Oksala H., Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(6):2190–2196. DOI: 10.1210/jc.2006-2321.
- Bartalena L., Piantanida E., Tanda M.L. Can a patient-tailored treatment approach for Graves' disease reduce mortality? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):245–246. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30057-9.
- Pearce S.H.S., Dayan C., Wraith D.C., Barrell K., Olive N., Jansson L. et al. Antigen-specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019;29(7):1003–1011. DOI: 10.1089/thy.2019.0036.
- Furmaniak J., Sanders J., Sanders P., Li Y., Rees Smith B. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70™ targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy – Results from a phase I clinical trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2022;96(6):878–887. DOI: 10.1111/cen.14681.
- Krause G., Eckstein A., Schüle R. Modulating TSH receptor signaling for therapeutic benefit. *Eur. Thyroid. J.* 2020;9(1):66–77. DOI: 10.1159/000511871.
- Kang S.Y., Seo J., Kang H.R. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J. Intern. Med.* 2022;37(2):261–270. DOI: 10.3904/kjim.2021.438.
- Cox L. Grand challenges in allergen immunotherapy. *Front. Allergy*. 2021;2:710345. DOI: 10.3389/falgy.2021.710345.
- Pavanello F., Zucca E., Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20-years of clinical use. *Cancer Treat. Rev.* 2017;53:38–46. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.015.
- Lane L.C., Cheetham T.D., Perros P., Pearce S.H.S. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism. *Endocr. Rev.* 2020;41(6):873–884. DOI: 10.1210/endo/bnaa022.
- El Fassi D., Nielsen C.H., Junker P., Hasselbalch H.C., Hegedüs L. Systemic adverse events following rituximab therapy in patients with Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2011;34(7):e163–e167. DOI: 10.3275/7411.
- Shpakov A.O. Endogenous and synthetic regulators of the peripheral components of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal and – thyroid axes. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2021;51:332–345. DOI: 10.1007/s11055-021-01076-4.
- Latif R., Realubit R.B., Karan C., Mezei M., Davies T.F. TSH receptor signaling abrogation by a novel small molecule. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016;7:130. DOI: 10.3389/fendo.2016.00130.
- Marcinkowski P., Kreuchwig A., Mendieta S., Hoyer I., Witte F., Furkert J. et al. Thyrotropin receptor: Allosteric modulators illuminate intramolecular signaling mechanisms at the interface of ecto- and transmembrane domain. *Mol. Pharmacol.* 2019;96(4):452–462. DOI: 10.1124/mol.119.116947.
- Derkach K.V., Bakhtyukov A.A., Sorokoumov V.N., Shpakov A.O. New Thieno-[2,3-d]pyrimidine-based functional antagonist for the receptor of thyroid stimulating hormone. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020;491(1):77–80. DOI: 10.1134/S1607672920020064.
- Bakhtyukov A., Derkach K., Sorokoumov V., Fokina E., Shpakov A.O. The development of new low-molecular-weight allosteric antagonists of thyroid-stimulating hormone receptor and their effect on the basal and thyroliberin-stimulated production of thyroid hormones. *FEBS Open Bio.* 2021;11(1):87–88. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.
- Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(2):489–499. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- Stoppa-Vaucher S., Van Vliet G., Deladoëy J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid*. 2011;21(1):13–18. DOI: 10.1089/thy.2010.0205.
- Teumer A., Chaker L., Groeneweg S., Li Y., Di Munno C., Barbieri C. et al. Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation. *Nat. Commun.* 2018;9(1):4455. DOI: 10.1038/s41467-018-06356-1.
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and

- the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012;18(6):988–1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.
43. Huang S.A., Fish S.A., Dorfman D.M., Salvatore D., Kozakewich H.P., Mandel S.J. et al. A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(10):4457–4461. DOI: 10.1210/jc.2002-020627.
 44. Mouat F., Evans H.M., Cutfield W.S., Hofman P.L., Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008;21(7):701–703. DOI: 10.1515/jpem.2008.21.7.701.
 45. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
 46. Ettleson M.D., Bianco A.C. Individualized therapy for Hypothyroidism: Is T4 enough for everyone? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(9):e3090–e3104. DOI: 10.1210/clinem/dgaa430.
 47. McAninch E.A., Bianco A.C. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 2016;164(1):50–56. DOI: 10.7326/M15-1799.
 48. Grover G.J., Mellström K., Malm J. Therapeutic potential for thyroid hormone receptor-beta selective agonists for treating obesity, hyperlipidemia and diabetes. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2007;5(2):141–154. DOI: 10.2174/157016107780368271.
 49. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.* 2012;122(9):3035–3043. DOI: 10.1172/JCI60047.
 50. Mendoza A., Hollenberg A.N. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol. Ther.* 2017;173:135–145. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.012.
 51. Saponaro F., Sestito S., Runfola M., Rapposelli S., Chiellini G. Selective thyroid hormone receptor-beta (TR β) agonists: New perspectives for the treatment of metabolic and neurodegenerative disorders. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020;7:331. DOI: 10.3389/fmed.2020.00331.
 52. Meruvu S., Ayers S.D., Winnier G., Webb P. Thyroid hormone analogues: where do we stand in 2013? *Thyroid.* 2013;23(11):1333–1344. DOI: 10.1089/thy.2012.0458.
 53. Jeong S.W. Nonalcoholic fatty liver disease: A drug revolution is coming. *Diabetes Metab. J.* 2020;44(5):640–657. DOI: 10.4093/dmj.2020.0115.
 54. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Fokina E.A., Sorokoumov V.N., Zakharova I.O., Bayunova L.V. et al. Development of low-molecular-weight allosteric agonist of thyroid-stimulating hormone receptor with thyroidogenic activity. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2022;503(1):67–70. DOI: 10.1134/S1607672922020016.
 55. Shpakov A.O., Shpakova E.A., Derkach K.V. The sensitivity of the adenylyl cyclase system in rat thyroidal and extrathyroidal tissues to peptides corresponding to the third intracellular loop of thyroid-stimulating hormone receptor. *Current Topics in Peptide & Protein Research.* 2012;13:61–73.
 56. Derkach K.V., Shpakova E.A., Titov A.K. et al. Intranasal and intramuscular administration of lysine-palmitoylated peptide 612–627 of thyroid-stimulating hormone receptor increases the level of thyroid hormones in rats. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2015;21:249–260. DOI: 10.1007/s10989-014-9452-6.

Информация о вкладе авторов

Фокина Е.А. собрала первичный литературный материал, участвовала в написании текста, предложила иллюстративный материал.

Шпаков А.О. предложил концепцию статьи, участвовал в написании окончательной версии, отредактировал и одобрил ее.

Information on author contributions

Fokina E.A. collected primary literature material, contributed to writing the manuscript, and prepared illustrations.

Shpakov A.O. proposed the article concept, participated in writing the final version of the manuscript, revised the final version of paper, and approved the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Фокина Екатерина Александровна, младший научный сотрудник, аспирант, Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2680-1909. E-mail: fokina-katrina@yandex.ru.

Шпаков Александр Олегович, д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4293-3162. E-mail: alex_shpakov@list.ru.

 **Фокина Екатерина Александровна**, e-mail: fokina-katrina@yandex.ru.

Information about the authors

Ekaterina A. Fokina, Junior Research Scientist, Post-Graduate Student, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2680-1909. E-mail: fokina-katrina@yandex.ru.

Alexander O. Shpakov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4293-3162. E-mail: alex_shpakov@list.ru.

 **Ekaterina A. Fokina**, e-mail: fokina-katrina@yandex.ru.

Поступила 05.07.2022

Received July 05, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:612.111:576.8.94.7

Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова,
Е.И. Солонская, А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, Т.Ю. Реброва,
Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев

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

Аннотация

Введение. Для больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) характерна симпатическая гиперактивация, перспективным методом оценки которой является измерение бета-адренореактивности мембран (β -АРМ) эритроцитов. Однако вопросы, касающиеся β -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2, остаются открытыми.

Цель: изучить особенности β -АРМ эритроцитов у больных РАГ в сочетании с СД2 во взаимосвязи с клиническими и лабораторно-инструментальными данными.

Материал и методы. В одномоментное поперечное исследование включены 38 пациентов с РАГ в сочетании с СД2 (средний возраст – 62,1 ± 7 года; 25 женщин – 65,8%), уровень 24-часового артериального давления (24-АД) (систолическое/диастолическое) (САД/ДАД) составил 160,3 ± 14,2/90,8 ± 10,5 мм рт. ст., гликированный гемоглобин (HbA1c) – 7,2 ± 1,4%). В группу сравнения вошли 24 пациента с РАГ без СД2, не имевшие значимых отличий по полу и возрасту. Всем пациентам проводили общеклинические исследования, измерение офисного и 24-АД, β -АРМ, HbA1c, объема суточной мочи, эхокардиографию (ЭхоКГ) и суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) компоненты спектрального анализа).

Результаты. Показатели β -АРМ в обеих группах значительно превышали нормальное значение, равное 20 усл. ед. (45,9 ± 21,9 и 41,3 ± 18,9 для больных РАГ с СД2 и без СД2 соответственно, $p = 0,39$). Частота повышения β -АРМ была сопоставимой (82% у больных РАГ с СД2 и 88% у больных РАГ без СД2, $\chi^2 = 0,38$; $p = 0,537$). Значения β -АРМ имели корреляционные связи с длительностью артериальной гипертензии (АГ) ($R = 0,31$), вариабельностью 24-часового САД ($R = 0,36$), значениями LF ($R = 0,60$) и HF ($R = -0,53$), объемом суточной мочи ($R = -0,32$), показателями левого желудочка (фракция выброса ($R = 0,42$), желудочковый эластанс ($R = 0,36$), артериально-желудочковый эластанс ($R = -0,40$)), а также с длительностью СД2 ($R = -0,45$) и уровнем HbA1c ($R = -0,55$).

Выводы. Для больных РАГ характерна высокая частота повышения β -АРМ, независимо от наличия или отсутствия СД2, несмотря на то, что длительное и тяжелое течение СД2 ассоциируется с более низкими значениями этого показателя. β -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2 имеет количественные взаимосвязи с маркерами симпатической активности по данным инструментальных исследований, коррелирует с длительностью АГ, а также показателями функционального состояния почек и левого желудочка.

Ключевые слова:	β -адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, симпатическая активность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068 и Гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: 122020300183-4 от 03.02.2022 г.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.).

✉ Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Для цитирования:

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>.

Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus

Musheg A. Manukyan, Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Irina V. Zybanova, Ekaterina I. Solonskaya, Anastasia A. Vtorushina, Simzhit A. Khunxinova, Tatiana Yu. Rebrova, Elvira F. Muslimova, Sergey A. Afanasiev

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

Abstract

Introduction. Patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are characterized by sympathetic hyperactivity. A promising method for the assessment is a measurement of erythrocyte membrane beta-adrenergic reactivity (β -ARM). However, little is known about β -ARM in patients with RHTN and T2DM.

Purpose. To investigate the properties of β -ARM of erythrocytes in patients with RHTN and T2DM in relation to clinical, laboratory, and instrumental data.

Material and Methods. The cross-sectional study comprised 38 patients with RHTN combined with T2DM with mean age of 62.1 ± 7 years (25 women (65.8%)), 24-hour systolic/diastolic blood pressure (24-BP) (SBP/DBP) of $160.3 \pm 14.2/90.8 \pm 10.5$ mm Hg, and glycated hemoglobin (HbA1c) of $7.2 \pm 1.4\%$. The comparison group comprised 24 patients with RHTN without T2DM, which did not significantly differ in sex and age. General clinical examinations, measurements 24-BP and office blood pressure, β -ARM, HbA1c, 24-hour urine, echocardiography, and 24-hour electrocardiography with the assessment of heart rate variability (HRV) with low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components were performed in all patients.

Research Results. In both groups, β -ARM was significantly higher than the normal value corresponding to 20 conventional units (CU): 45.9 ± 21.9 and 41.3 ± 18.9 for patients with RHTN+T2DM and RHTN without T2DM, respectively, $p = 0.39$. The incidence of increase in β -ARM was comparable: 82% in RHTN with T2DM patients and 88% in RHTN without T2DM patients, $\chi^2 = 0.38$, $p = 0.537$. The β -ARM values correlated with duration of hypertension ($R = 0.31$), SBP-24 variability ($R = 0.36$), LF ($R = 0.60$), and HF ($R = -0.53$) values according to HRV, 24-hour urine volume ($R = -0.32$), left ventricular parameters (ejection fraction ($R = 0.42$), ventricular efficiency ($R = -0.36$), arterioventricular coupling ($R = -0.40$)), duration of T2DM ($R = -0.45$), and HbA1c level ($R = -0.55$).

Conclusions. RHTN patients were characterized by a high frequency of β -ARM increase, whether or not T2DM was present, although a long and severe course of T2DM was associated with lower values of this indicator. According to the data from instrumental studies, β -ARM in patients with RHTN and T2DM was quantitatively related to the markers of sympathetic activity, which correlated with the duration of hypertension and parameters of renal and left ventricular functional status.

Keywords:	resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, sympathetic activity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the reported study was funded by RFBR according to the research project No. 20-315-90068/AAAA-A20-120092290017-7 and at the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; state registration # 122020300183-4 dated 02.03.2022.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 208 from 20.01.2021).

For citation:

Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Solonskaya E.I., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasiev S.A. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>.

Введение

Существенное значение симпатической гиперактивации в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) к настоящему времени убедительно подтверждено и не оставляет сомнений [1]. Сочетание АГ и сахарного диабета 2-го типа (СД2) характеризуется наиболее выраженной симпато-адреналовой гиперактивностью [2], что во многом может определять высокую частоту возникновения патологических изменений органов-мишеней. Учитывая ведущую роль возрастания функциональной активности симпато-адреналовой системы в патогенезе этих процессов, существенное значение придается объективному определению степени ее выраженности. К наиболее распространенным подходам в оценке симпатической активности относятся анализ норадреналина в плазме/моче, прямая регистрация эфферентной постганглионарной мышечной симпатической активности малоберцового нерва и метод измерения спилловеров норадреналина с радиоактивной меткой [3]. Первый из них достаточно широко применяется в рутинной клинической практике, но характеризуется меньшей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с другими методиками. Это обусловлено зависимостью кинетики катехоламинов от нейронального и экстранейронального метаболизма, а также эффекта гемодилюции. Наиболее информативными являются метод микронейрографии и измерение спилловеров норадреналина, однако по причине инвазивности и трудоемкости эти методы не нашли широкого клинического применения, и их выполнение пока остается прерогативой специализированных центров. Кроме того, микронейрография не позволяет оценить высвобождение и обратный захват норадреналина, определить реакцию адренорецепторов и клеток-мишеней, а также получить информацию у активно движущихся пациентов. В связи с этим были предприняты попытки найти более простые, но информативные маркеры симпатической активности для использования в клинической практике. В этом отношении наиболее перспективным методом может быть оценка состояния адренорецепторов мембран эритроцитов. Повышение степени симпатической активности сопровождается устойчивой стимуляцией катехоламинами бета-адренорецепторов, что ведет к уменьшению количества этих рецепторов на поверхности клеток или снижению их функциональной активности и увеличению бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) [4, 5]. На основе понимания этих процессов для изучения активности симпатоадреналовой системы (САС) Р.И. Стрюк и И.Г. Длусская разработали метод определения β -АРМ [4], позволяющий количественно измерять степень десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов. В настоящее время накоплены данные об особенностях β -АРМ у больных после инфаркта миокарда [6–8], у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [9], фибрилляцией предсердий [10], а также у больных

резистентной АГ (РАГ) [11]. Следует отметить, что хроническая гипергликемия может существенно изменять структурно-функциональное состояние эритроцитов. Тем не менее определение степени выраженности симпатической гиперактивации на основе β -АРМ в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД2 до настоящего времени остается недостаточно исследованным. Гипотезой исследования стало предположение о том, что у больных РАГ в сочетании с СД2 наблюдается повышение β -АРМ, коррелирующее с другими признаками симпатической гиперактивации, тяжестью АГ и СД2, а также поражением органов-мишеней.

Цель: изучить особенности β -АРМ эритроцитов у больных РАГ в сочетании с СД2 во взаимосвязи с клиническими и лабораторно-инструментальными данными.

Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 38 пациентов с РАГ в сочетании с СД2. Группу сравнения составили 24 пациента с РАГ без СД2, не имевшие значимых отличий по полу и возрасту. Набор пациентов проходил в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ с февраля 2011 г. по апрель 2021 г. В исследование включали лиц обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет после подписания информированного согласия. Диагноз РАГ верифицировался согласно действующим национальным рекомендациям [12].

Из исследования исключали лиц с псевдорезистентностью, вторичными формами АГ, СД 1-го типа, тяжелым течением СД2, уровнем гликированного гемоглобина ($HbA1c$) > 10%, расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($pCKF$) < 30 мл/мин/1,73 м²), беременностью, перенесенными менее года назад острыми сосудистыми осложнениями, нестабильной стенокардией, хронической сердечной недостаточностью выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациенты группы РАГ в сочетании с СД2 в сравнении с пациентами РАГ без СД2, имели более высокую частоту коронарного атеросклероза и более низкие значения диастолического артериального давления (АД), что соответствует типичному клиническому фенотипу больных с более выраженными макрососудистыми изменениями (табл. 1). По остальным клиническим характеристикам, а также антигипертензивной и сахароснижающей терапии сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 2).

Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно стандартам обследования больных АГ, измерение офисного и среднесуточного АД, оценку β -АРМ, суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (BCP) и эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, $M \pm SD$, n (%)Table 1. Clinical characteristics of patients, $M \pm SD$, n (%)

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM ($n = 38$)	РАГ без СД RHTN without T2DM ($n = 24$)	p
Возраст, лет Age, years	62,1 \pm 7,0	59,3 \pm 4,8	0,093
Пол, женщины Sex, female	25 (65,8)	12 (50,0)	0,167
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	35,3 \pm 5,6	34,2 \pm 4,1	0,412
Продолжительность АГ, лет Hypertension duration, years	22,7 \pm 11,0	24 \pm 11,4	0,643
Продолжительность СД2, лет T2DM duration, years	9,4 \pm 7	–	–
Ишемическая болезнь сердца Coronary artery disease	26 (68,4)	10 (41,67)	0,038
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	8 (21,1)	3 (12,5)	0,308
Инсульт в анамнезе History of stroke	6 (15,8)	2 (8,33)	0,329
Периферический атеросклероз Peripheral atherosclerosis	35 (92,1)	21 (87,5)	0,427
Дислипидемия Dyslipidemia	38 (100)	23(95,8)	0,387
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	35 (92,1)	18 (75,0)	0,069
Изолированная систолическая АГ Isolated systolic HTN	18 (47,4)	4 (16,7)	0,426
ГЛЖ LVH	30 (78,9%)	21 (87,5%)	0,308
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст. Office SBP/DBP, mm Hg	168,8 \pm 21,4/ 84,4 \pm 16,2	166,8 \pm 17/ 94,6 \pm 9,7	0,703/0,008
Офисное ЧСС, уд/мин Office heart rate, bpm	67,4 \pm 10,3	70 \pm 10,3	0,354
САД/ДАД-24, мм рт. ст. 24h mean SBP/DBP, mm Hg	160,3 \pm 14,2/ 79,8 \pm 13,5	156,6 \pm 16,5/ 90,8 \pm 10,5	0,359/0,002
HbA1c, %	7,2 \pm 1,4	5,3 \pm 0,7	0,019
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/L	8,4 \pm 2,8	6,2 \pm 0,5	0,001
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² eGFR (CKD-EPI), mL/min/1,73 m ²	69 \pm 19,4	77,5 \pm 15,8	0,100

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, РАГ – резистентная АГ, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, уд/мин – ударов в минуту, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA1c – гликированный гемоглобин. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.

Note: eGFR – estimated glomerular filtration rate, HTN – hypertension, HbA1c – glycated hemoglobin, LVH – left ventricular hypertrophy, RHTN – resistant hypertension, SBP/DBP – systolic/diastolic blood pressure, T2DM – type 2 diabetes mellitus, bpm – beats per minute. Statistically significant changes are highlighted in red.

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной и сахароснижающей терапии, $M \pm SD$, n (%)Table 2. Characteristics of antihypertensive and antidiabetic therapy, $M \pm SD$, n (%)

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM ($n = 38$)	РАГ без СД RHTN without T2DM ($n = 24$)	p
Число антигипертензивных препаратов Number of antihypertensive drugs	4,4 \pm 1	4,0 \pm 1	0,145
Бета-адреноблокаторы Beta-blockers	34 (89,5)	18 (75,0)	0,124
Блокаторы РААС RAAS inhibitors	35 (92,1)	24 (100)	0,223
Диуретики Diuretics	38 (100)	22 (91,7)	0,146

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	РАГ + СД2 RHTN with T2DM (n = 38)	РАГ без СД RHTN without T2DM (n = 24)	p
Антагонисты кальция Calcium channel blockers	29 (76,3)	17 (70,8)	0,424
Спиронолактон Spironolactone	15 (39,5)	11 (45,8)	0,408
Агонисты имидазолиновых рецепторов I1-imidazoline receptor agonists	11 (29,0)	4 (16,7)	0,215
Альфа-адреноблокаторы Alpha-blockers	6 (15,8)	4 (16,8)	0,596
Сахароснижающая терапия Antidiabetic therapy			
Диета Dietotherapy	1 (2,6)	–	–
ПССТ (монотерапия) Oral antidiabetic therapy (monotherapy)	13 (34,2)	–	–
Комбинированная ПССТ Combined oral antidiabetic therapy	10 (26,3)	–	–
Инсулин Insulin	14 (36,8)	–	–
Статины Statins	38 (100)	23(95,8)	0,387

Примечание: блокаторы РААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия.

Note: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

Определение β -АРМ основано на оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. β -АРМ оценивали с использованием наборов БЕТА–АРМ АГАТ фирмы «Агат-Мед» (г. Балашиха, Россия) согласно инструкции производителя. Значения β -АРМ выражали в условных единицах (усл. ед.). Диапазоном нормальных значений считали значения от 2 до 20 усл. ед. [4]. В основе метода лежит принцип торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду. Торможение гемолиза обеспечивается добавлением к опытной пробе (цельная кровь + антикоагулянт + физиологический раствор) β -адреноблокатора – 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с β -адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипоосмотическом буфере. После этого определяют величину оптической плотности надосадочного слоя и выражают ее в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Увеличение значения β -АРМ отражает уменьшение количества функционально активных β -адренорецепторов на мембранах эритроцитов на фоне длительной симпатической гиперактивации.

Офисное АД (систолическое/диастолическое – САД/ДАД) измеряли по стандартной методике, суточное мониторирования АД (СМАД) выполняли с помощью систем автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), ВРLab (ООО «Петр Телегин», Россия)

ЭхоКГ проводили на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 по стандартному протоколу. Дополнительно осуществляли оценку эффективного артериального (Еа, интегральный показатель артериальной жесткости) и левожелудочкового эластанса (конечно-систолическая эластичность – Ees (endsystolic elastance), показатель жесткости миокарда левого желудочка (ЛЖ) в период систолы), а также левожелудоч-

ково-артериального сопряжения (Еа/Еes) расчетным методом с использованием гемодинамических показателей – САД, конечно-систолический объем и ударный объем. Для расчета Еа и Еes использовали формулы:

$$Ea = САД \times 0,9/УО,$$

где САД – систолическое артериальное давление, (мм рт. ст.), УО – ударный объем (мл);

$$Ees = САД \times 0,9/КСО,$$

где САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КСО – конечный систолический объем левого желудочка.

Для анализа ВСР использовали систему комбинированного СМАД, ЭКГ и физической активности Card(X) plore (Meditech, Венгрия). Расчет ВСР проводили на основе изменения длительности R-R (NN) интервалов между нормальными комплексами. По долговременным записям анализировали спектральную плотность мощности: низкочастотный компонент (LF, low frequency) как маркер симпатической активности и высокочастотный компонент (HF, high frequency) – маркер парасимпатической активности.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA 10.0. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные переменные представляли средним значением и стандартным отклонением – $M \pm SD$. Различия количественных показателей в независимых группах выявляли с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные показатели описывали абсолютными и относительными частотами – n (%). При анализе различий категориальных показателей в независимых группах применяли точный критерий Фишера. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

По результатам сравнения уровня β -АРМ значимых межгрупповых отличий выявлено не было (рис. 1).

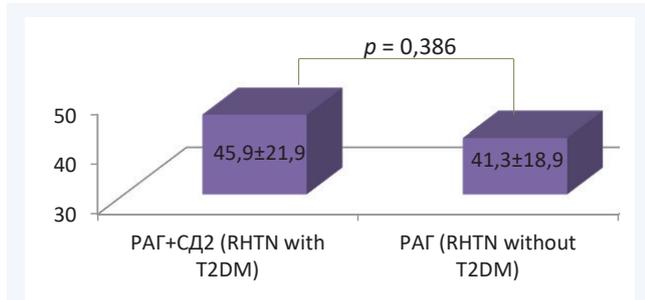


Рис. 1. Сравнение уровня β -АРМ у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета
Fig. 1. Comparison of β -ARM in patients RHTN, depending on the presence of T2DM

Примечательно, что в обеих группах β -АРМ значимо превышала порог нормальных значений, равный 20 усл. ед., а частота повышения β -АРМ более 20 усл. ед. в обеих группах была сопоставимой (рис. 2, $\chi^2 = 0,38$; $p = 0,537$).

Для выявления факторов, связанных с уровнем β -АРМ, был проведен корреляционный анализ (рис. 3). Было установлено, что факторами, связанными с повышением β -АРМ, были показатели гемодинамической нагрузки (увеличение длительности АГ), косвенные признаки симпатической гиперактивации (повышение вари-

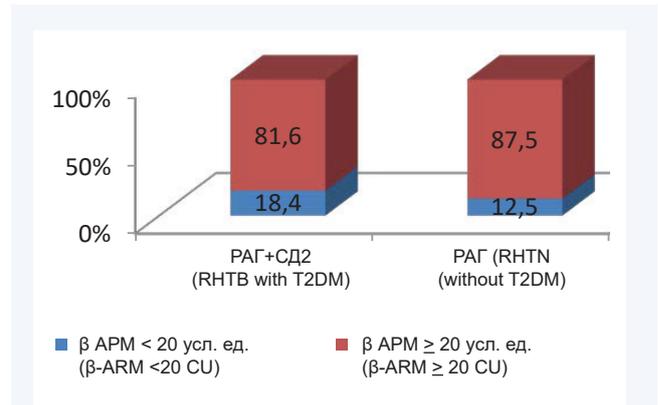


Рис. 2. Частота повышения β -АРМ у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия СД2
Fig. 2. The frequency of elevated β -ARM in patients with RHTN depending on the presence of T2DM

бельности САД-24, увеличение значений LF и снижение показателей HF по данным спектрального анализа ВСР), показатели функционального состояния почек (снижение суточного диуреза) и левого желудочка (повышение фракции выброса и значений желудочкового эластанса, а также снижение отношения артериально-желудочкового эластанса).

По данным корреляционного анализа также была выявлена ассоциация исходного уровня β -АРМ с продолжительностью СД2 и уровнем HbA1c (рис. 4).

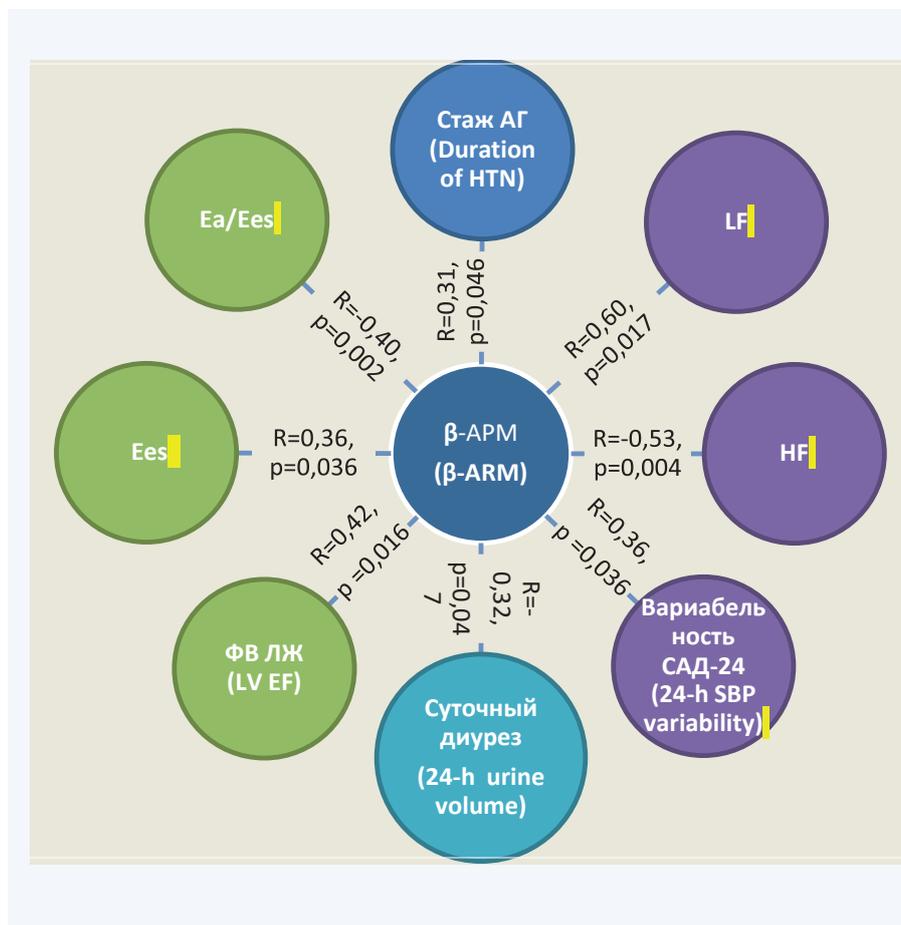


Рис. 3. Корреляционные связи β -АРМ с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с СД2 (зеленым цветом выделены показатели эхокардиографии левого желудочка, фиолетовым – маркеры симпатической активности)
Примечание: β -АРМ – erythrocyte membrane beta-adrenergic reactivity, АГ – артериальная гипертензия, SBP-24 – 24-часовое систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Ea – артериальный эластанс, Ees – желудочковый эластанс, Ea/Ees – индекс левожелудочно-артериального эластанса, HF – высокочастотный спектральный компонент, LF – низкочастотный спектральный компонент

Figure 3. Correlational relationships of β -ARM with clinical and laboratory-instrumental data in patients with resistant hypertension combined with type 2 diabetes mellitus (green color indicates parameters of left ventricular echocardiography; violet color indicates markers of sympathetic activity)
Note: β -ARM – beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, HTN – hypertension, 24-h SBP – 24-hour systolic blood pressure, LV EF – left ventricular ejection fraction, Ea – arterial elastance, Ees – ventricular elastance, Ea/Ees – left ventricular-arterial elastance index, HF – high-frequency spectral component, LF – low-frequency spectral component

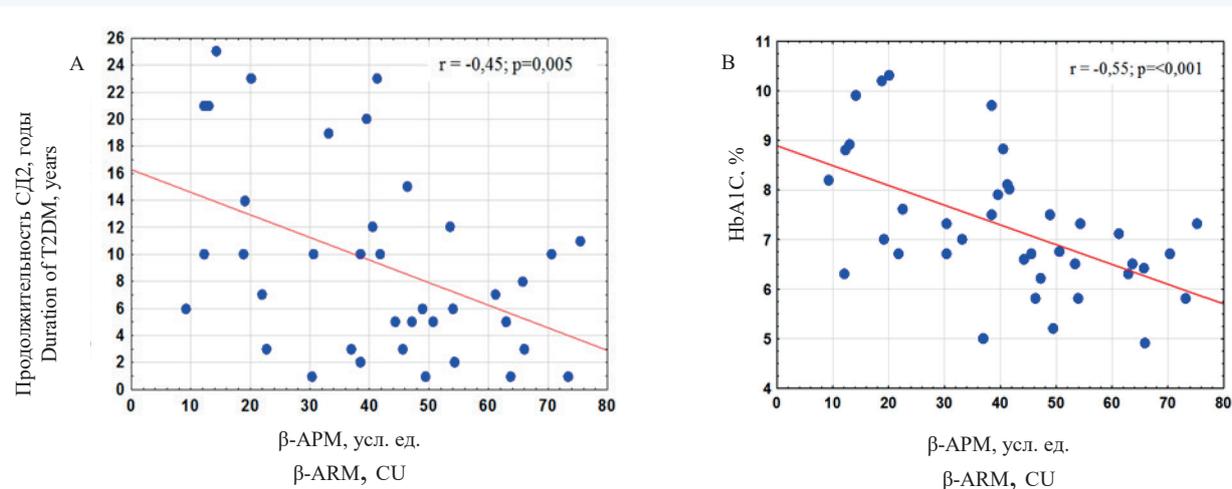


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь исходного уровня β -АРМ с продолжительностью СД2 (А) и уровнем гликированного гемоглобина (В)

Fig. 4. Correlation relationship of baseline β -ARM with T2DM duration (A) and HbA1c level (B)

Обсуждение

Анализируя полученные данные, следует отметить, что по результатам сравнительной оценки показателей β -АРМ у больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД2 значимых межгрупповых отличий мы не обнаружили. Таким образом, гипотеза нашего исследования о том, что наличие СД2 у больных РАГ ассоциируется с более высокими значениями β -АРМ, не подтвердилась. Полученные результаты оказались несколько неожиданными, поскольку согласно R.J. Huggett и соавт. [2], для больных с сочетанием АГ и СД2 характерна максимальная степень симпатической активности. Вместе с тем следует признать, что в нашем исследовании принимали участие больные с РАГ, наличие которой характеризуется повышением симпатической активности, что может нивелировать возможные отличия у больных с наличием и отсутствием СД2. Документированный нами феномен может быть объяснен особенностями гемолиза эритроцитов у больных СД2. Известно, что методика определения адренореактивности, разработанная отечественными учеными Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской, основана на том, что адреноблокаторы изменяют степень гемолиза эритроцитов, связываясь с адренорецепторами на их поверхности. Результаты исследований, посвященных изучению изменений показателей гемолиза эритроцитов под воздействием различных уровней глюкозы *in vitro*, пока неоднозначны. С одной стороны, высокие концентрации глюкозы усиливают перекисное окисление липидов и снижают активность ферментов эритроцитов (глутатиона S-трансферазы и глутатионредуктазы). Так, в работе Т. Marar [13] было описано усиление гемолиза при повышенной концентрации глюкозы. С другой стороны, высокие концентрации глюкозы, которая для лишенных митохондрий эритроцитов служит основным энергетическим субстратом, обеспечивают достаточное энергоснабжение этих клеток и повышение устойчивости к гемолизу [14]. Вместе с тем М. Son и соавт. [15] продемонстрировали, что непрерывное воздействие высоких концентраций глюкозы приводило к снижению жизнеспособности клеток и изменениям в морфологии эритроцитов. Следует

признать, что существенные различия в результатах исследований могут быть обусловлены использованием разных методов и протоколов. Поэтому в настоящее время предлагаются варианты единого протокола для контролируемого гликирования эритроцитов *in vitro* [16]. Данные экспериментальных исследований пока достаточно сложно интерпретировать, тем не менее, очевидно, что проблема существует. Поэтому особенно важно отметить, что в данной работе впервые представлены клинические данные о наличии обратной связи показателей β -АРМ с длительностью СД2 и выраженностью гипергликемии, обусловленной этим заболеванием. Однако для понимания патофизиологической сущности этих взаимосвязей требуются дальнейшие исследования.

Заслуживают внимания документированные нами прямые зависимости β -АРМ со степенью симпатической активности по данным анализа ВСР и вариабельности САД. Эти результаты соответствуют гипотезе исследования и представляются чрезвычайно важными, поскольку повышают доказательную базу для β -АРМ как адекватного инструмента оценки тонуса симпатической нервной системы. Дополнительно к этому, повышение β -АРМ коррелировало с длительностью АГ, показателями кардио-ренальных нарушений в виде уменьшения левожелудочкового эластанса и желудочково-артериального сопряжения, а также снижения суточного диуреза. Возможным объяснением связи повышения β -АРМ с уменьшением суточного диуреза могут быть вазоконстрикция и снижение почечного кровотока, увеличение реабсорбции натрия, а также стимуляция РААС [17]. Обнаруженная нами прямая связь β -АРМ с ФВ ЛЖ может отражать положительный инотропный эффект симпатической стимуляции. Аналогичные результаты были получены в работе Д.А. Воробьевой у больных инфарктом миокарда [6]. Что касается прямой связи β -АРМ с повышением левожелудочкового эластанса, которое характеризует повышение миокардиальной жесткости в период систолы, то оно может отражать участие симпатической нервной системы в процессах ремоделирования миокарда. При этом связь повышения β -АРМ со снижением сопряжения системы

сердце-артерии (артериально-желудочкового эластанса) позволяет судить о нарушении способности сосудистой стенки компенсировать колебания АД и индуцированную симпатической гиперактивацией возросшую работу сердца, что негативно влияет на сосуды и органы.

Заключение

Таким образом, для больных РАГ характерна высокая частота повышения β -АРМ, независимо от наличия или отсутствия СД2. Факторами, связанными с повышением β -АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2, служат косвенные признаки симпатической активности по данным суточного мониторирования АД и оценки вариабельности сердечного ритма, длительность гемодинамической нагрузки, а также показатели функционального состояния почек и ЛЖ, тогда как длительное и тяжелое течение СД2 ассоциируется с более низкими значениями этого показателя. Полученные результаты значительно углубляют наши представления о характере и степени выраженно-

сти изменений показателей функциональной активности САС у пациентов с РАГ в сочетании с СД2 и в перспективе создают основу для проведения таргетной коррекции выявленных нарушений.

Ограничения исследования. Настоящее исследование было ограничено небольшим количеством больных. Также большинство пациентов обеих групп принимало бета-адреноблокаторы, что отчасти могло повлиять на результаты исследования.

Перспективной дальнейших исследований должна стать оценка корректности использования β -АРМ у больных СД2 в качестве маркера симпатической активности, учитывая подавление гемолиза высокими концентрациями глюкозы. Кроме того, предметом будущих исследований может стать изучение влияния на β -АРМ симпатолитических вмешательств, а именно ренальной денервации, которая показала свою эффективность в отношении уменьшения симпатической активности и снижения АД у больных РАГ [18–20].

Литература

- Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):e25–e32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.113.02439.
- Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
- Seravalle G., Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton. Neurosci.* 2022;238:102954. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102954.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003:160.
- Bristow M.R. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–569. DOI: 10.1161/01.cir.101.5.558.
- Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735.
- Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Максимов И.В. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):44–48. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592.
- Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
- Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адрено-реактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(2):79–83. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.
- Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Балалов Р.Е., Попов С.В. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонууса вегетативной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):35–39. DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.
- Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32–39. DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Marar T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E. *Chem. Biol. Interact.* 2011;193(2):149–153. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.06.004.
- Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S., Soszyński M., Bartosz G., Horakova L. et al. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*. *Redox Biol.* 2015;5:381–387. DOI:10.1016/j.redox.2015.06.011.
- Son M., Lee Y.S., Lee M.J., Park Y., Bae H.R., Lee S.Y. et al. Effects of osmolality and solutes on the morphology of red blood cells according to three-dimensional refractive index tomography. *PLoS One*. 2021;16(12):e0262106. DOI: 10.1371/journal.pone.0262106.
- Batista da Silva M.V., Alet A.I., Castellini H.V., Riquelme B.D. Methods: A new protocol for *in vitro* red blood cell glycation. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2022;264:111109. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.111109.
- DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;298(2):R245–R253. DOI: 10.1152/ajpregu.00647.2009.
- Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
- Чепурной А.Г., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Корсунский Д.В. Влияние различных методик радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):428–433. DOI: 10.17116/kardio202114051428.
- Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., Панарина С.А., Зверев Д.А., Авдоница Н.Г. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318–332. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.
- Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
- Seravalle G., Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton. Neurosci.* 2022;238:102954. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102954.
- Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and the cardiovascular sys-

References

- Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: From Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(3):e25–e32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.113.02439.
- Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F.,

- tem. Moscow: Meditsina; 2003:160. (In Russ.).
- Bristow M.R. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–569. DOI: 10.1161/01.cir.101.5.558.
 - Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Ryabov V.V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3735.
 - Rebrova T.Y., Muslimova E.F., Alexandrenko V.A., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A., Maksimov I.V. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Ter. Arkh*. 2021;93(1):44–48. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200592.
 - Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
 - Aleksandrenko V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Association of Adrenoreactivity with the Stage of Chronic Heart Failure in Patients with Previous Myocardial Infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(2):79–83. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.
 - Borisova E.V., Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Popov S.V. A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone. *Ter. Arkh*. 2016;88(1):35–39. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.
 - Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarsky S.E., Lichikaki V.A. et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
 - Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 - Marar T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E. *Chem. Biol. Interact.* 2011;193(2):149–153. DOI: 10.1016/j.cbi.2011.06.004.
 - Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S., Soszyński M., Bartosz G., Horakova L. et al. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*. *Redox Biol.* 2015;5:381–387. DOI:10.1016/j.redox.2015.06.011.
 - Son M., Lee Y.S., Lee M.J., Park Y., Bae H.R., Lee S.Y. et al. Effects of osmolality and solutes on the morphology of red blood cells according to three-dimensional refractive index tomography. *PLoS One*. 2021;16(12):e0262106. DOI: 10.1371/journal.pone.0262106.
 - Batista da Silva M.V., Alet A.I., Castellini H.V., Riquelme B.D. Methods: A new protocol for *in vitro* red blood cell glycation. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2022;264:111109. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.111109.
 - DiBona G.F., Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;298(2):R245–R253. DOI: 10.1152/ajpregu.00647.2009.
 - Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E. et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
 - Chepurnoy A.G., Shugushev Z.Kh., Maksimkin D.A., Korsunskiy D.V. Influence of various techniques of radiofrequency sympathetic denervation of the renal arteries on effectiveness of this procedure. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(5):428–433. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114051428.
 - Ionov M.V., Emelyanov I.V., Yudina Yu.S., Panarina S.A., Zverev D.A., Avdonina N.G., Zvartau N.E., Konradi A.O. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318–332. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332.

Информация о вкладе авторов

Манукян М.А. участвовал в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных, написал первую версию рукописи, подготовил ее для публикации.

Фальковская А.Ю. предложила концепцию исследования, организовала проведение исследования; провела проверку критически важного интеллектуального содержания, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи, участвовала в интерпретации данных и в подготовке рукописи для публикации.

Мордовин В.Ф. участвовал в создании концепции и дизайна исследования, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А., Хунжинова С.А. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф. определяли бета-адренореактивность мембран эритроцитов, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Афанасьев С.А. участвовал в создании концепции и дизайна исследования, внес 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.

Сведения об авторах

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт

Information on author contributions

Manukyan M.A. contributed to the development of the general concept and design of the study; study completion; data generation, analysis, and interpretation; writing the first version of the manuscript; and preparing the manuscript for publication.

Falkovskaya A.Yu. proposed the concept of the study, organized study performance, reviewed critical intellectual content, contributed to the revision of original version of the manuscript, participated in data interpretation, and contributed to preparing the manuscript for publication.

Mordovin V.F. participated in concept development and design of the study and contributed to revising the original version of the manuscript.

Zyubanova I.V., Solonkaya E.I., Vtorushina A.A., and Khunjinova S.A. gathered a sample of patients, organized data collection, and contributed to the revision of the original manuscript template.

Rebrova T.Yu. and Muslimova E.F. determined beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes and contributed to the revision of the original version of the manuscript template.

Afanasyev S.A. participated in concept development and design of the study and contributed to the revision of the manuscript original version.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research

кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

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

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

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

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: haksen_sgm@mail.ru.

Вторушина Анастасия Анатольевна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1192-0489.

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

Хунжинова Симжит Андреевна, ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5000-4216.

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

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

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

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7361-2161.

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

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

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

 **Манукян Мушег Айкович**, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

ru.

Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

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

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

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

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9857-4368.

E-mail: haksen_sgm@mail.ru.

Anastasia A. Vtorushina, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1192-0489.

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

Simzhit A. Khunkhinova, Medical Resident, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-5000-4216.

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

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

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

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7361-2161.

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

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

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

 **Musheg A. Manukyan**, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Received July 24, 2022

Поступила 24.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113>
УДК 616.135-007.64-089-055.11.2

Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела у мужчин и женщин

Д.С. Панфилов, В.В. Саушкин, Э.Л. Сондуев, С.И. Сазонова, Б.Н. Козлов

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

Аннотация

Введение. На современном этапе операции на грудной аорте позволили снизить заболеваемость и летальность. Тем не менее известно, что женщины находятся в зоне повышенного риска неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде.

Цель исследования: оценка и сопоставление ранних исходов у пациентов мужского и женского пола, перенесших открытое протезирование восходящей аорты.

Материал и методы. С января 2013 по декабрь 2021 гг. по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты были прооперированы 88 пациентов, среди которых было 54 (61,4%) мужчины и 34 (38,6%) женщины. Были проанализированы различия клинических исходов у мужчин и женщин.

Результаты. Дооперационный нормализованный диаметр аорты, по данным компьютерно-томографической аортографии, был статистически значимо больше у женщин (2,9 [2,7; 3,2] см/м²) по сравнению (2,5 [2,3; 2,6] см/м², $p < 0,001$) с мужчинами. При этом различий по абсолютным значениям (51 [49; 53] мм против 52 [50; 53] мм, $p = 0,356$) выявлено не было. В раннем послеоперационном периоде не было отмечено статистически значимых различий по частоте неврологических, сердечных, легочных и почечных осложнений в обеих группах. Госпитальная летальность составила 1,9 и 5,9% ($p = 0,307$) у пациентов мужского и женского пола соответственно.

Выводы. Операция на восходящей аорте по поводу аневризм характеризуется сопоставимыми ранними результатами для мужчин и женщин.

Ключевые слова:	восходящая аорта, аневризма, протезирование аорты, пол.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00160, https://rscf.ru/project/21-15-00160/
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12.05.2021 г.).
Для цитирования:	Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Сондуев Э.Л., Сазонова С.И., Козлов Б.Н. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела у мужчин и женщин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):108–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113 .

Gender-specific differences in ascending aortic surgery

Dmitri S. Panfilov, Viktor V. Saushkin, Erdeni L. Sonduev, Svetlana I. Sazonova, Boris N. Kozlov

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

Abstract

Introduction. According to recent data, thoracic aortic surgery have reduced morbidity and mortality, however, women are at increased postoperative risk of adverse outcomes. Our aim was to evaluate and compare early outcomes in male and female patients undergoing ascending aortic replacement.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, e-mail: pand2006@yandex.ru.

Methods. A total of 88 patients, consisting of 54 men (61.4%) and 34 women (38.6%) underwent ascending aortic surgery for non-syndromic aneurysms from January 2013 to December 2021. We analyzed clinical outcomes between males and females.

Results. According to computed tomographic angiography, preoperative normalized aortic diameters were significantly larger in females (2.9 [2.7; 3.2] cm/m²) vs. (2.5 [2.3; 2.6] cm/m², $p < 0.001$) in males, without differences in absolute values (51 [49; 53] mm vs. 52 [50; 53] mm, $p = 0.356$). There were no significant differences in neurological, cardiac, pulmonary, and renal complications in both groups in the early postoperative period. In-hospital mortality was 1.9% and 5.9% ($p = 0.307$) in male and female patients, respectively.

Conclusions. Ascending aortic surgery for aneurysms below 5.5 cm threshold has tolerable early outcomes both in men and women.

Keywords:	ascending aortic, aneurysm, aortic replacement, gender.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported in a study design by a grant from the Russian Science Foundation No. 21-15-00160, https://rscf.ru/project/21-15-00160/
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRCM (protocol No. 213 from 12.05.2021).
For citation:	Panfilov D.S., Saushkin V.V., Sonduev E.L., Sazonova S.I., Kozlov B.N. Gender-specific differences in ascending aortic surgery. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):108–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113 .

Введение

Аневризма восходящей аорты является опасным для жизни состоянием с высокой летальностью и большим количеством орто-ассоциированных осложнений при отсутствии лечения [1]. Несмотря на то, что хирургическое лечение на современном этапе позволило снизить летальность, влияние гендерных различий на конечный результат изучено недостаточно. Так, некоторые авторы не обнаружили различий в исходах у обоих полов [2], в то время как другие демонстрируют худший прогноз у женщин [3]. Субоптимальные результаты у женщин являются следствием низкого физиологического резерва и находятся в прямой зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, а также меньшего размера тела [4].

Цель исследования: анализ ранних результатов после операции на восходящей аорте по поводу аневризмы у пациентов разного пола.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 88 пациентов с несиндромными аневризмами тубулярной части восходящей аорты (5,0–5,5 см), которым было проведено протезирование восходящей аорты в период с января 2013 по декабрь 2021 г. Все пациенты были стратифицированы по половому признаку. Таким образом, были сформированы 2 группы: группа мужчин ($n = 54$; 61,4%) и группа женщин ($n = 34$; 38,6%). Из исследования были исключены пациенты с расслоением аорты, оперированные по неотложным показаниям, и больные, имеющие повторные кардиохирургические вмешательства. Были проанализированы межгрупповые исходные характеристики, включающие предоперационный клинический статус, детали операции, раннее послеоперационное течение.

Конечные точки. Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. В качестве вторичных конечных точек были выбраны частота неврологического дефицита

(инсульт и делирий), реоперация по поводу кровотечения, острое почечное повреждение, требующее заместительной почечной терапии, и дыхательная недостаточность, требующая длительной вентиляции легких (>72 ч) или трахеостомии.

Хирургическая техника. Во всех случаях операция проводилась через срединную стернотомию в условиях легкой гипотермии (28–30 °С), циркуляторного ареста с антеградной церебральной перфузией через брахиоцефальный ствол [5]. По достижении целевой температуры, инициировали циркуляторный арест нижней части тела с антеградной перфузией головного мозга. Дистальный аортальный анастомоз формировали с использованием техники открытого анастомоза, с резекцией малой кривизны дуги аорты от основания безымянной артерии до проекции устья левой подключичной артерии. С целью церебрального мониторинга во время операции использовали инфракрасную спектроскопию (Invos 5100, Somanetics Corp., США). По завершению анастомоза возобновляли искусственное кровообращение с последующим согреванием пациента. Проксимальный аортальный анастомоз, а также дополнительные вмешательства (протезирование аортального клапана, аортокоронарное шунтирование) выполняли в этот же период операции.

Визуализация аорты. Все измерения проводили с помощью компьютерной томографической ангиографии в ЭКГ-синхронизированном режиме, используя 64-срезовый сканер Discovery NM-CT 570c (GE Healthcare, Милуоки, Висконсин, США) с пространственным разрешением ангиографической фазы в диапазоне от 0,6 до 1,25 мм. Сбор данных осуществляли в бесконтрастном, контрастном режимах и в отсроченной артериальной фазе. Артериальная фаза была получена после внутривенной инъекции 80–100 мл ионогенного йодсодержащего контраста со скоростью 5 мл/с с последующим болюсным введением 50 мл физиологического раствора. Изображения в отсроченной фазе были получены через

120–180 с после введения контраста. Все измерения проводились в плоскости, перпендикулярной центральной линии аорты. Диаметр восходящей аорты измеряли на уровне бифуркации легочной артерии. Максимальный диаметр аорты (мм) измеряли по внешним контурам стенки аорты. Нормализованный диаметр аорты (см/м²) рассчитывали путем деления максимального диаметра аорты (см) на площадь поверхности тела (м²). Площадь поверхности тела рассчитывали на основе формулы Mosteller: площадь поверхности тела (м²) = $\sqrt{([\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)}] / 3600)}$. Анализ и оценка изображений были основаны на консенсусе между двумя опытными исследователями.

Статистический анализ. Категориальные переменные представлены как *n* (%). Непрерывные данные описаны как медиана и межквартильный интервал *Me* [Q1; Q3]. Нормальность распределения данных была проверена с помощью теста Shapiro – Wilk. Исходные характеристики, а также интраоперационные характеристики и послеоперационные исходы сравнивались с использованием U-критерия Mann – Whitney для непрерывных переменных и критерия χ^2 для категориальных переменных (точный критерий Fisher использовали при необходимости из-за небольших размеров ячеек). Для определения статистически значимой разницы использовали граничное значение $p < 0,05$ и 95% доверительный интервал. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) и Prism 8.2 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США).

Результаты

Подавляющее большинство предоперационных характеристик пациентов незначительно различались в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1. Предоперационные данные

Table 1. Preoperative data

Признаки Variables	Мужчины Men (<i>n</i> = 54)	Женщины Women (<i>n</i> = 34)	<i>p</i> -значе- ние <i>p</i> -value
Возраст, лет Age, years	60,5 [53,5; 65]	61 [54; 67]	0,526
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,9 [26; 32]	27,2 [24,4; 32,7]	0,225
ППТ, м ² BSA, m ²	2 [1,9; 2,2]	1,8 [1,6; 1,9]	< 0,001
Диаметр ВоА, мм AscAo diameter, mm	51 [49; 53]	52 [50; 53]	0,356
Индексированный диаметр аорты, см/м ² Indexed aortic diameter, cm/m ²	2,5 [2,3; 2,6]	2,9 [2,7; 3,2]	< 0,001
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Hypertension, <i>n</i> (%)	38 (70,4)	21 (61,8)	0,445
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes, <i>n</i> (%)	4 (7,4)	2 (5,9)	0,575
ИБС, <i>n</i> (%) CAD, <i>n</i> (%)	19 (35,2)	8 (23,5)	0,260
ХОБЛ, <i>n</i> (%) COPD, <i>n</i> (%)	6 (11,1)	1 (2,9)	0,171
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%) Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	11 (20,4)	3 (8,8)	0,154

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ВоА – восходящая аорта, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: BMI – body mass index, BSA – body surface area, AscAo – ascending aorta; CAD – coronary artery disease.

Максимальный диаметр восходящей аорты, по данным компьютерно-томографической аортографии, у женщин и мужчин не различался. Тем не менее, индексированный к площади поверхности тела диаметр восходящей аорты имел статистически значимую разницу (2,9 [2,7; 3,2] см/м² против 2,5 [2,3; 2,6] см/м², $p < 0,001$) из-за значительно меньшей площади поверхности тела у пациенток (1,8 [1,6; 1,9] м² против 2 [1,9; 2,2] м², $p < 0,001$). Кроме того, фракция выброса левого желудочка была снижена у мужчин по сравнению с женщинами (62 [54,5; 64] против 65,5 [63; 68], $p < 0,001$). До операции у женщин была незначительно нарушена функция почек, в то время как у мужчин она была сохранена (75,6 ± 12,1 против 94,7 ± 14,7; $p < 0,001$). Однако рассчитанная скорость клубочковой фильтрации с использованием формулы СКД-ЕРІ показала, что мужчины и женщины находились в пределах одной стадии хронического заболевания почек (G2 – умеренное снижение).

Время операции, искусственного кровообращения и кардиоплегического ареста было незначимо длительнее у пациентов мужского пола. Продолжительность перфузии головного мозга с остановкой кровообращения в нижней части тела была одинаковой. Частота сочетанных кардиохирургических процедур не различалась в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2. Интраоперационные данные

Table 2. Intraoperative data

Признаки Variables	Мужчины Men (<i>n</i> = 54)	Женщины Women (<i>n</i> = 34)	<i>p</i> -значе- ние <i>p</i> -value
Время операции, мин Operation time, min	255 [220; 300]	240 [210; 330]	0,711
Время искусственного кровообращения, мин Cardiopulmonary bypass time, min	117 [99,5; 152,5]	115 [92; 145]	0,390
Кардиоплегический арест, мин Cardioplegic arrest time, min	81,5 [72,5; 102,5]	78,5 [65; 115]	0,460
Арест нижней половины тела, мин Lower body circulatory arrest, min	15 [14; 18]	15 [13; 18]	0,346
Длительность цере- бральной перфузии, мин Cerebral perfusion time, min	15 [14; 18]	15,5 [14; 18]	0,993
Нижняя температура, °С Lowest temperature, °C	28 [26; 30]	27 [25; 29]	0,089
АКШ, <i>n</i> (%) CABG, <i>n</i> (%)	9 (16,7)	4 (11,8)	0,538
ПАК, <i>n</i> (%) AVR, <i>n</i> (%)	14 (25,9)	9 (26,5)	0,866

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ПАК – протезирование аортального клапана.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, AVR – aortic valve replacement.

В течение госпитального периода мы не наблюдали значимых различий по частоте переходящего неврологического дефицита, инсультов или делирия между исследуемыми группами пациентов. Среди всей когорты больных не было случаев инфаркта миокарда. Частота острого повреждения почек и полиорганной недостаточ-

ности была одинаковой у женщин и мужчин. В то же время частота дыхательной недостаточности и повторных операций по поводу кровотечения была выше у женщин, но не достигала статистически значимой разницы. Госпитальная летальность не различалась между мужчинами и женщинами и составила 1,9 и 5,9% ($p = 0,307$) соответственно (табл. 3). Причинами смерти были сердечная недостаточность ($n = 1$), полиорганная недостаточность ($n = 1$) и разрыв корня аорты ($n = 1$).

Таблица 3. Послеоперационные данные
Table 3. Postoperative data

Признаки Variables	Мужчины Men ($n = 54$)	Женщины Women ($n = 34$)	p -значение p -value
Пребывание в ПИТ, дни ICU stay, days	2 [2; 3]	2 [2; 6]	0,720
Время ИВЛ, ч Invasive ventilation time, hours	13 [10; 20]	13,2 [10; 27]	0,542
Преходящие неврологические нарушения, n (%) TND, n (%)	0	1 (2,9)	0,203
Инсульт, n (%) Stroke, n (%)	1 (1,9)	0	0,426
Делирий, n (%) Delirium, n (%)	0	0	>0,999
Дыхательная недостаточность, n (%) Respiratory failure, n (%)	2 (3,7)	5 (14,7)	0,059
Объем отделяемого по дренажам, мл Chest tube output, mL	300 [200; 400]	315 [200; 500]	0,605
Реоперации по поводу кровотечения, n (%) Reoperation for bleeding, n (%)	0	2 (5,9)	0,070
ЗПТ, n (%) RRT, n (%)	1 (1,9)	2 (5,9)	0,307
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	0	0	>0,999
Медиастинит, n (%) Mediastinitis, n (%)	1 (1,9)	0	0,426
СПОН, n (%) MOF, n (%)	1 (1,9)	1 (2,9)	0,734
Госпитальная летальность, n (%) In-hospital mortality, n (%)	1 (1,9)	2 (5,9)	0,307

Примечание: ПИТ – палата интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЗПТ – заместительная почечная терапия, СПОН – синдром полиорганной недостаточности.

Note: ICU – intensive care unit, TND – temporary neurological deficit, RRT – renal replacement therapy, MOF – multiple organ failure.

Обсуждение

В последние годы изучение гендерных особенностей у пациентов с сердечно-сосудистой патологией вызывает все больший клинический интерес. На сегодняшний день продемонстрированы неоптимальные результаты у пациентов женского пола после операций на коронарных артериях и клапанах, а также при аневризматических заболеваниях брюшной аорты [6]. Однако остается неясным гендерное влияние на результаты операций по поводу аневризм восходящей аорты [4].

Согласно современным рекомендациям, показания к протезированию восходящей аорты основаны на диаметре аорты из-за существенного влияния размера аорты на частоту орто-ассоциированных событий. У пациентов с несиндромными аневризмами восходящей аорты «критическим уровнем» является 5,5 см и более независимо от пола [7]. Данный критерий обоснован результатами исследования J.A. Elefteriades и соавт. [8], которые выявили, что при диаметре аорты 6 и более см резко увеличивается риск аортальных осложнений. Согласно уточненным данным, эта «критическая отметка» снизилась до значения 5,25 см.

Принимая во внимание «неидеальность» диаметра аорты в определении показаний к хирургическому лечению, в литературе обсуждается возможность использования индексированного размера аорты к площади поверхности тела как более точного инструмента прогнозирования осложнений аорты [9].

Скорость роста восходящей аорты может служить еще одной причиной для определения показаний к ее протезированию, даже в случаях, когда диаметр аневризмы не превышает 5,5 см. Этот критерий имеет важное значение у пациентов женского пола, поскольку рост аневризм восходящей аортыкратно выше по сравнению с мужчинами [10]. В попытке объяснить этот феномен D.P. Sokolis и соавт. [11] провели исследование, в котором обнаружили, что у женщин с аневризмой восходящего отдела аорты определяется более высокий уровень матричных металлопротеиназ 2 и 9 в сочетании с более низким уровнем тканевых ингибиторов металлопротеиназ по сравнению с мужчинами. Такое разрушение внеклеточного матрикса со значительным дефицитом эластина и коллагеновой массы у пациентов женского пола способствует ослаблению стенки аорты, что приводит к повышенному риску орто-ассоциированных событий. Дополнительно дегенерация стенки аорты усиливается из-за снижения уровня эндогенных эстрогенов у женщин в постменопаузе [12, 13].

Эти новые данные заставляют пересмотреть современную парадигму хирургического лечения аневризм восходящей аорты. В данной работе нами был проведен гендерный анализ результатов хирургического лечения аневризм, не достигших критерия 5,5 см.

В проведенном исследовании мы не выявили значимых межгрупповых различий течения раннего послеоперационного периода. Возможным объяснением этих результатов у обсуждаемых групп пациентов может быть низкая коморбидная нагрузка в сочетании с относительно молодым возрастом больных, а также небольшим объемом аортальной реконструкции. Между тем другие исследования в группах с более отягощенным коморбидным статусом продемонстрировали увеличенную частоту неврологического дефицита, длительной вентиляции легких и острого повреждения почек у женщин [3, 13]. Напротив, С. Friedrich и соавт. [2] сообщили о высокой частоте делирия и нарушениях мозгового кровообращения, а также бронхолегочной инфекции у пациентов мужского пола.

В исследовании С. J. Beller и соавт. [14] 30-дневная летальность составила 7,9 и 3,5% ($p = 0,058$) для женщин и мужчин соответственно. Аналогично, J. Chung и соавт. [3] показали значимую разницу по уровню ранней летальности на большой когорте пациентов (11% у женщин против 7,5% у мужчин, $p = 0,02$). В нашем исследовании не было

выявлено межгрупповых различий в летальности в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,307$).

В соответствии с действующими рекомендациями по лечению аорты пациенты с аневризмами, не достигшие «критического уровня» (5,5 см и более), подвергаются консервативному мониторингу. В то же время высокий уровень безопасности хирургических вмешательств, проводимых в аортальных центрах с большим опытом, оправдывает смягчение показаний для этих операций [15–17]. Учитывая это, представляется логичным рассмотреть возможность протезирования восходящей аорты при аневризмах менее 5,5 см. Обобщая наш опыт, выводы других авторов [4, 17, 18] и новые эпидемиологи-

ческие данные [19], следует подчеркнуть, что существует острая необходимость в понимании гендерных различий и разработке стратегий наблюдения и лечения аневризмы восходящей аорты у пациентов разного пола.

Выводы

Протезирование восходящей аорты по поводу аневризм менее 5,5 см ассоциируется с приемлемыми результатами в раннем послеоперационном периоде как у мужчин, так и у женщин. Необходимо дальнейшее исследование для оценки роли превентивной операции на восходящей аорте в снижении количества орто-ассоциированных событий.

Литература / References

1. Saeyeldin A., Zafar M.A., Li Y., Tanweer M., Abdelbaky M., Gryaznov A. et al. Decision-making algorithm for ascending aortic aneurysm: Effectiveness in clinical application? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(5):1733–1745. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.124.
2. Friedrich C., Freundt M., Salem M.A., Panholzer B., Huenges K., Puehler T. et al. Sex-specific outcome after ascending aortic surgery in moderate hypothermic circulatory arrest. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;69(4):314–321. DOI: 10.1055/s-0039-1698409.
3. Chung J., Stevens L.M., Ouzounian M., El-Hamamsy I., Bouhout I., Dagenais F. et al. Sex-related differences in patients undergoing thoracic aortic surgery. *Circulation.* 2019;139:1177–1184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035805.
4. Chung J., Coutinho T., Chu M.W.A., Ouzounian M. Sex differences in thoracic aortic disease: A review of the literature and a call to action. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;160(3):656–660. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.194.
5. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Жербаханов А.В., Ходашинский И.А., Сондуев Э.Л. Ранние результаты различных хирургических подходов при реконструкции аневризм восходящей аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(3):101–106. DOI: 10.33529/ANGIO2019310.
6. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Zherbakhanov A.V., Khodashinsky I.A., Sonduev E.L. Early results of various surgical approaches in reconstruction of ascending aortic aneurysms. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(3):101–106. (In Russ.) DOI: 10.33529/ANGIO2019310.
7. Lo R.C., Bensley R.P., Hamdan A.D., Wyers M., Adams J.E., Schermerhorn M.L. Gender differences in abdominal aortic aneurysm presentation, repair, and mortality in the Vascular Study Group of New England. *J. Vasc. Surg.* 2013;57(5):1261–1268. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.11.039.
8. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Di Bartolomeo R., Eggebrecht H. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35:2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
9. Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1877–1880; discussion 1892–1898. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4.

9. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A., Tellides G., Botta D.M., Burke B. et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann. Thorac. Surg.* 2006;81(1):169–177. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026.
10. Cheung K., Boodhwani M., Chan K.-L., Beauchesne L., Dick A., Coutinho T. Thoracic aortic aneurysm growth: role of sex and aneurysm etiology. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e003792. DOI: 10.1161/JAHA.116.003792.
11. Sokolis D.P., Iliopoulos D.C. Impaired mechanics and matrix metalloproteinases/inhibitors expression in female ascending thoracic aortic aneurysms. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2014;34:154–164. DOI: 10.1016/j.jmbm.2014.02.015.
12. Schuster V., Eggersmann T.K., Eifert S., Ueberfuhr P., Zugenmaier B., Kolben T.M. et al. Ascending aortic disease is associated with earlier menopause and shorter reproductive life span. *J. Womens Health (Larchmt.)* 2016;25(9):912–919. DOI: 10.1089/jwh.2015.5559.
13. Hannawa K.K., Eliason J.L., Upchurch G.R. Jr. Gender differences in abdominal aortic aneurysms. *Vascular.* 2009;17(1):30–39. DOI: 10.2310/6670.2008.00092.
14. Beller C.J., Farag M., Wannaku S., Seppelt P., Arif R., Ruhparwar A. et al. Gender-specific differences in outcome of ascending aortic aneurysm surgery. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124461. DOI: 10.1371/journal.pone.0124461.
15. Tsagakis K., Pacini D., Grabenwöger M., Borger M.A., Goebel N., Hemmer W. et al. Results of frozen elephant trunk from the international E-vita Open registry. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2020;9(3):178–188. DOI: 10.21037/acs-2020-fet-25.
16. Zafar M.A., Li Y., Rizzo J.A., Charilaou P., Saeyeldin A., Velasquez C.A. et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155(5):1938–1950. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.140.
17. Ziganshin B.A., Zafar M.A., Elefteriades J.A. Descending threshold for ascending aortic aneurysmectomy: Is it time for a “left-shift” in guidelines? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(1):37–42. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.114.
18. Bons L.R., Rueda-Ochoa O.L., Ghoul K.E., Rohde S., Budde R.P., Leening M.J. et al. Sex-specific distributions and determinants of thoracic aortic diameters in the elderly. *Heart.* 2020;106(2):133–139. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315320.
19. Lodewyckx C.L., Prior H.J., Hiebert B.M., Nickel N.C., Yamashita M.H., Ouzounian M. et al. A Province-wide analysis of the epidemiology of thoracic aortic disease: Incidence is increasing in a sex-specific way. *Can. J. Cardiol.* 2020;36(11):1729–1738. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.11.013.

Информация о вкладе авторов

Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Саушкин В.В. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сондуев Э.Л. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и участие в переработке статьи.

Сазонова С.И. – общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Козлов Б.Н. – общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Panfilov D.S. – study concept and design, revision of essential intellectual content, writing the draft of the manuscript, contribution to the revision of the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Saushkin V.V. – data collection, revision of critical intellectual content, and contribution to the revision of the manuscript.

Sonduev E.L. – data collection, revision of critical intellectual content, and contribution to the revision of the manuscript.

Sazonova S.I. – general supervision, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Kozlov B.N. – general supervision, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5564-3802.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Сондуев Эрдэни Леонидович, сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0835-022X.

E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Сазонова Светлана Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2799-3260.

E-mail: sazonova_si@mail.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.

 **Панфилов Дмитрий Сергеевич**, e-mail: pand2006@yandex.ru.

Information about the authors

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Viktor V. Saushkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5564-3802.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Erdeni L. Sonduev, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0835-022X.

E-mail: erdeniooo@mail.ru.

Svetlana I. Sazonova, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2799-3260.

E-mail: sazonova_si@mail.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the 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.

 **Dmitri S. Panfilov**, e-mail: pand2006@yandex.ru.

Received July 03, 2022

Поступила 03.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>
УДК 616-008.9:611-018.26

Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом

И.Д. Беспалова¹, В.В. Калюжин¹, Б.Ю. Мурашев², И.А. Осихов¹,
Ю.И. Кощавцева¹, А.В. Тетенева^{1,3}, Д.С. Романов¹, У.М. Страшкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 «З»

³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2», 634040, Российская Федерация, Томск, ул. Бела Куна, 3

Аннотация

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав и прооксидантную активность клеток жировой ткани большого сальника пациенток с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В качестве материала для исследования использован фрагмент белой жировой ткани, полученный из большого сальника в процессе плановой эндоскопической холецистэктомии 37 пациентов в возрасте 48 (34; 65) лет женского пола. Основная группа была представлена пациентами с метаболическим синдромом (МС) ($n = 31$), диагностированным согласно актуальным рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом. Шесть пациентов без признаков МС, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, составили группу сравнения. Субпопуляционный состав клеток жировой ткани большого сальника определяли путем иммуногистохимического анализа. Содержание активных форм кислорода (АФК) в изолированных клеточных пулах (адипоциты и мезенхимальные стромальные клетки, МСК) определяли проточной цитофлуориметрией.

Результаты. У пациентов с метаболическим синдромом статистически значимо превалировал только уровень клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркер макрофагов CD68 ($p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил установить положительную взаимосвязь между морфометрическими показателями, определяющими выраженность инфильтративных изменений жировой ткани (количество инфильтратов) и относительным количеством клеток, презентующих на своей поверхности CD3 ($r = 0,357$, $p < 0,05$), CD36 ($r = 0,575$, $p < 0,05$) и CD68 ($r = 0,374$, $p < 0,05$). По сравнению с группой контроля у пациентов с МС выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК.

Заключение. Положительная корреляция относительного количества клеток, презентующих CD3, CD36, CD68-маркеры с морфометрическими показателями, отражающими выраженность инфильтративных проявлений, является основанием для предположения, что перечисленные клеточные популяции лимфоцитов и макрофагов вовлечены в образование инфильтрации в жировой ткани при метаболическом синдроме. Провоспалительный фенотип жировой ткани при метаболическом синдроме характеризуется не только рядом морфологических особенностей, но и усиленной прооксидантной активностью адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток.

Ключевые слова:	метаболический синдром, висцеральная жировая ткань, воспаление жировой ткани, субпопуляционный состав клеток, активные формы кислорода.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Беспалова Инна Давидовна, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Для цитирования:

Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В., Романов Д.С., Страшкова У.М. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):114–120. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>.

Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome

Inna D. Beshpalova¹, Vadim V. Kalyuzhin¹, Boris Yu. Murashev², Ivan A. Osikhov¹, Yuliya I. Koshchavtseva¹, Anna V. Teteneva^{1,3}, Dmitriy S. Romanov¹, Ulyana M. Strashkova¹

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 "Z", Partizan Zheleznik str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Medical and Sanitary Hospital No. 2,
3, Bela Kuna str., Tomsk, 634040, Russian Federation

Abstract

Purpose. The aim of the study was to investigate the subpopulation composition and prooxidant activity of adipose tissue cells in the big omentum of patients with metabolic syndrome.

Material and Methods. A fragment of white adipose tissue obtained from the greater omentum during planned endoscopic cholecystectomy in 37 female patients aged 48 (34; 65) years was used as a material for the study. The main group was represented by patients with metabolic syndrome ($n = 31$) diagnosed according to current recommendations for management of patients with metabolic syndrome. Six patients without signs of metabolic syndrome, comparable with the main group in terms of age and gender, made up the comparison group. The subpopulation composition of the adipose tissue cells in the greater omentum was determined by immunohistochemical analysis. The content of reactive oxygen species in the isolated cell pools of adipocytes and mesenchymal stromal cells was identified using flow cytometry.

Results. Comparison of the mean values in the groups showed a statistically significant prevalence in patients with metabolic syndrome only in the level of cells expressing CD68 (macrophage marker) on their surface ($p < 0.05$). Correlation analysis allowed to detect a positive relationship between morphometric indicators determining the severity of infiltrative changes of adipose tissue (the number of infiltrates) and the relative number of cells presenting CD3 ($r = 0.357$, $p < 0.05$), CD36 ($r = 0.575$, $p < 0.05$), and CD68 ($r = 0.374$, $p < 0.05$) on their surface, respectively. A comparative analysis of the level of reactive oxygen species in adipose tissue cells showed statistically significantly ($p < 0.05$) higher values of reactive oxygen species in patients with metabolic syndrome compared with the control group both in adipocytes and in mesenchymal stromal cells.

Conclusion. The presence of a positive correlation between the relative numbers of cells presenting CD3, CD36, and CD68 markers and the morphometric parameters reflecting the severity of infiltrative manifestations suggested that the mentioned cell lymphocyte and macrophage populations were involved in the development of infiltration in the adipose tissue in metabolic syndrome. The pro-inflammatory phenotype of adipose tissue in metabolic syndrome was characterized not only by a number of morphological features, but also by enhanced prooxidant activity of the adipocytes and mesenchymal stromal cells.

Keywords:

metabolic syndrome, visceral adipose tissue, adipose tissue inflammation, subpopulation composition of cells, reactive oxygen species.

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:

Beshpalova I.D., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Koshchavtseva Y.I., Teteneva A.V., Romanov D.S., Strashkova U.M. Subpopulation composition and prooxidant activity of visceral adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):114–120. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120>.

Введение

Метаболический синдром продолжает доминировать в ряду наиболее актуальных проблем систем здравоохранения большей части стран мира в связи с эпидемическим уровнем распространенности как самих компонентов МС, так и патогенетически связанных с ним состояний – основных причин не только высокой заболеваемости и смертности населения, но и значительного снижения качества жизни [1–4].

Большинством специалистов основным компонентом МС признается абдоминальное ожирение в виду существенных структурно-функциональных изменений висцеральной жировой ткани и их значительного системного влияния на патогенез ассоциированных патологических нарушений [2, 5–8]. Характер морфологических и функциональных изменений в жировой ткани позволяет считать ожирение хроническим воспалительным заболеванием. Это подтверждается характерной морфологической картиной – присутствием в жировой ткани значительного количества клеток иммунной системы, что соответствует инфильтративному типу воспалительной реакции [5–11]. Воспалительный процесс может существенно влиять на метаболическую активность жировых клеток, в частности – на их прооксидантную активность [5, 8–11]. При этом вклад каждой из групп клеток жировой ткани в реализации воспалительного процесса при МС и ассоциированной с ним патологии до конца не известен.

Цель исследования: изучить субпопуляционный состав и прооксидантную активность клеток жировой ткани большого сальника при метаболическом синдроме.

Материал и методы

В качестве материала для исследования использован фрагмент белой жировой ткани, полученный из большого сальника в процессе плановой эндоскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни 37 пациентов в возрасте 48 (34; 65) лет женского пола. Основная группа была представлена пациентами с МС ($n = 31$), диагностированным согласно актуальным рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом. Шесть пациентов без признаков МС, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, составили группу сравнения. Всем пациентам было предложено ознакомиться с алгоритмом исследования. В исследовании приняли участие только те пациенты, которые предоставили подписанное информированное согласие. Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, получено положительное заключение № 2862 от 28.11.2011 г. Весь объем обследования проводился однократно.

Предварительно окрашенные микропрепараты визуализировали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 («Carl Zeiss», Германия) при большом и малом увеличении. Методом точечного счета определяли ряд количественных морфометрических показателей: диаметр (мкм) и объемную плотность (ОП, мм³/мм³) адипоцитов, клеток инфильтрата (при наличии) и количество инфильтратов в 1 мм².

Субпопуляционный состав клеток большого сальника идентифицировали иммуногистохимически по методу Ю.А. Криволапова и соавт. [12]. Определяли относительное количество клеток, экспрессирующих на своей поверхности следующие кластеры дифференцировки: CD3 (маркер Т-хелперов), CD20 (маркер В-лимфоцитов),

CD25 (маркер Т и В-лимфоцитов), CD31 (маркер клеток эндотелия), CD34 (маркер стволовых клеток), CD36 (маркер моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток и В-клеток), CD68 (маркер макрофагов), TGFβ (маркер фибробластов) и Vimentin (маркер фибробластов, хондроцитов, клеток эндотелия). Изучение результатов иммунных реакций после специфического окрашивания производили посредством световой микроскопии «Leica» (Германия) под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Число позитивных клеток определяли в регионах, содержащих их наибольшее количество. Специфичность реакций подтверждалась наличием «отрицательного» контроля.

Процедура выделения/изоляции адипоцитов и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани осуществлялась в стерильных условиях согласно методике Rodbell M. Содержание активных форм кислорода (АФК) в изолированных клеточных пулах: адипоцитах и МСК идентифицировали с помощью лазерного ротоочного цитофлуориметра «FacsCanto II» («Becton Dickinson», США) после соответствующей пробоподготовки.

Статистический анализ полученных фактических данных реализован с использованием лицензионной программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Нормальность распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения переменных количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – Me (LQ; UQ). Для сравнения количественных показателей в группах применялся критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для количественного определения статистически значимых взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Результаты гистологического исследования фрагментов ткани большого сальника были нами опубликованы ранее. Было установлено, что кроме существенно более высоких значений диаметра и объемной плотности адипоцитов у пациентов с абдоминальным ожирением, у них также отмечено статистически значимое повышение количества инфильтратов в 1 мм² и их объемной плотности, а также обнаружена положительная взаимосвязь данных морфометрических параметров с показателями, характеризующими выраженность ожирения (масса тела, индекс массы тела и окружность талии) при наличии у пациентов гиперлептинемии [13].

Таким образом, можно полагать, что морфологические изменения жировой ткани при ожирении, связанные как с гипертрофией адипоцитов, так и привлечением в нее иммунокомпетентных клеток, могут объяснить провоспалительный характер изменений субпопуляционного профиля жировой ткани. Считается, что увеличенные в размерах адипоциты приобретают способность к продукции ряда хемокинов (MCP-1 и IL-8), привлекающих мононуклеарные лейкоциты крови в жировую ткань [5, 8–10, 14].

Для того, чтобы изучить выраженность всех элементов тканевой воспалительной реакции (клеточного, сосудистого и фиброзного) при постановке иммуногистохимических реакций мы использовали соответствующие наборы моноклональных антител. Было обнаружено, что висцеральная жировая ткань презентует на своей

поверхности в той или иной степени все интересующие нас рецепторы (CD3, CD20, CD25, CD31, CD34, CD36, CD68, Vimentin, TGF β).

При сравнении средних показателей в группах статистически значимое превалирование у пациентов с МС было обнаружено только по уровню клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD68 (маркер макрофагов) (рис. 1, 2) в отличие от группы пациентов без МС.

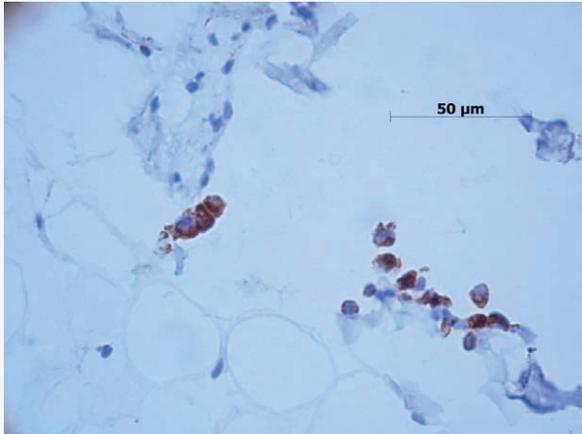


Рис. 1. Экспрессия CD68 жировой ткани большого сальника пациента с метаболическим синдромом. Иммунопероксидазный метод. Окраска диаминобензидин, гематоксилин
Fig. 1. Expression of CD68 in adipose tissue of the greater omentum in a patient with metabolic syndrome. Immunoperoxidase method. Daminobenzidine and hematoxylin staining

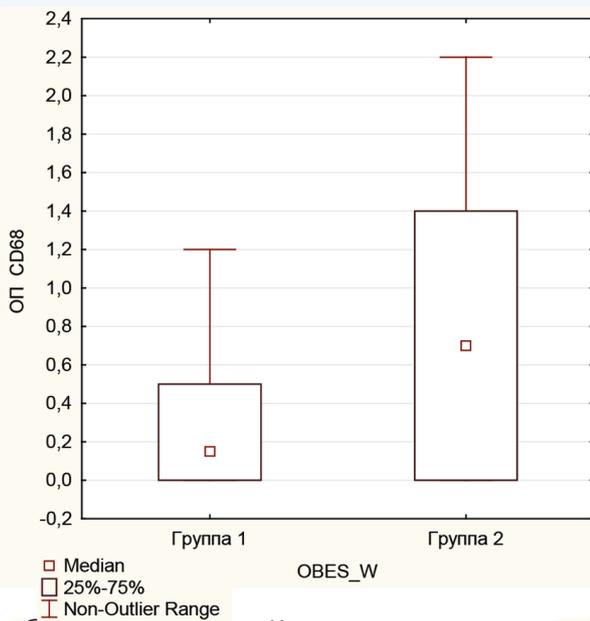


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии CD68 (%) клетками жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом и группы сравнения ($p = 0,042$)
Fig. 2. Comparative analysis of CD68 expression (%) by adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome and comparison group ($p = 0.042$)

Относительное количество CD68+ клеток в жировой ткани положительно коррелировало со степенью ожирения: с массой тела ($r = 0,342$, $p < 0,05$), с индексом массы тела ($r = 0,373$, $p < 0,05$), что объясняет диагностическую

значимость этого параметра при данном патологическом процессе. Роль CD68-позитивных макрофагов в настоящее время активно изучается не только в жировой ткани большого сальника при ожирении, главным образом, на модели животных [15], но и в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. В частности, была установлена взаимосвязь этого показателя с концентрацией провоспалительных цитокинов [16].

В результате корреляционного анализа (рис. 3) установлена положительная взаимосвязь морфометрических показателей, определяющих выраженность инфильтративных изменений жировой ткани с относительным количеством клеток, презентующих на своей поверхности CD3 (маркер лимфоцитов), CD36 (маркер макрофагов, моноцитов и клеток эндотелия) и CD68 (маркер макрофагов). Данный раздел исследования позволил определить патогенетическую роль этих клеточных популяций в процессе локального воспаления жировой ткани при МС и полагать, что именно они составляют структуру инфильтрата.

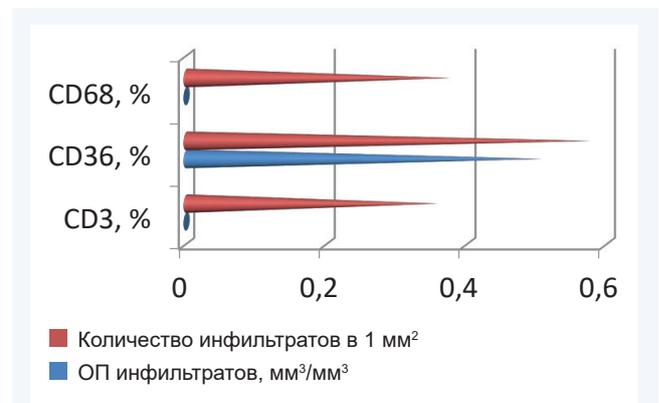


Рис. 3. Результаты корреляционного анализа (r) субпопуляционного состава клеток жировой ткани и показателей, характеризующих инфильтративные изменения ($p < 0,05$)
Fig. 3. The results of the correlation analysis (r) of the subpopulation composition of adipose tissue cells and indicators characterizing infiltrative changes ($p < 0.05$)

Описанные нами морфологические особенности характеризуют провоспалительный фенотип жировой ткани, который тесно связан с нарушениями обмена и резистентностью тканей к инсулину и лептину. Нередко в литературе такой вид воспаления называют «метаболическим», поскольку триггерами его являются не инфекционные агенты, а нутриенты и продукты их обмена [1, 2].

Воспаление, независимо от этиологии, всегда сопряжено с окислительным (оксидативным) стрессом, в основе которого лежит дисбаланс между продукцией клетками активных форм кислорода и активностью антиоксидантных защитных систем организма [2, 17, 18]. В гипертрофированной жировой ткани одним из механизмов, объясняющих развитие окислительного стресса, является гипоксия [19]. В этой связи изучение спонтанной продукции АФК изолированными клеточными популяциями может дать представление об их метаболической активности во взаимосвязи с локальным воспалительным процессом.

Сравнительный анализ уровня АФК в клетках жировой ткани исследуемых групп пациентов представлен в таблице 1.

Таблица 1. Содержание активных форм кислорода (усл. ед.) в клетках жировой ткани пациентов с МС и группы сравнения (*Me (LQ; UQ)*)

Table 1. The content of reactive oxygen species in adipose tissue cells in patients with metabolic syndrome and comparison groups (*Me (LQ; UQ)*)

Показатель АФК Parameter ROS	Группа сравнения Comparison group (<i>n</i> = 6)	Основная группа Main group (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Адипоциты Adipocytes	0,062 (0,060; 0,255)	0,322 (0,136; 0,497)	0,023
МСК MSC	0,331 (0,092; 0,551)	0,506 (0,219; 1,067)	0,042

Анализ корреляционных матриц показал большое количество положительных взаимосвязей содержания АФК в адипоцитах с показателями, характеризующими выраженность ожирения: с массой тела ($r = 0,514$, $p < 0,05$), с ИМТ ($r = 0,579$, $p < 0,05$), с окружностью талии ($r = 0,566$, $p < 0,05$) и сильную линейную связь с концентрацией в сыворотке крови С-реактивного белка ($r = 0,927$, $p < 0,05$).

Существенное превалирование уровня АФК как в адипоцитах, так и в МСК у пациентов с МС и результаты кор-

реляционного анализа демонстрируют диагностическую значимость данного параметра и дополняют имеющиеся на сегодня данные литературы по этому аспекту.

Заключение

Таким образом, субпопуляционный состав клеток висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме характеризует вялотекущий воспалительный процесс, соответствующий инфильтративному типу. Тесная прямая взаимосвязь относительного количества клеток, презентующих CD3, CD36, CD68-маркеры с морфометрическими показателями, отражающими выраженность инфильтративных проявлений, является основанием для предположения о том, что перечисленные клеточные популяции лимфоцитов и макрофагов вовлечены в образование инфильтратов жировой ткани.

Провоспалительный фенотип жировой ткани при МС характеризуется не только рядом морфологических особенностей, но и усиленной метаболической активностью ее клеток, а именно способностью к повышенной продукции активных форм кислорода.

Литература

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
3. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):5–11. DOI:10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
4. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060.
5. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(5):3117–3132. DOI: 10.3390/ijms12053117.
6. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
7. Flores-Cortez Y.A., Barragán-Bonilla M.I., Mendoza-Bello J.M., González-Calixto C., Flores-Alfaro E., Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol. Med. Res.* 2022;26(1). DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.
8. Liu W., Zhou H., Wang H., Zhang Q., Zhang R., Willard B. et al. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2748. DOI: 10.1038/s41467-022-30470-w.
9. Wang L., Gao T., Li Y., Xie Y., Zeng S., Tai C. et al. A long-term anti-inflammation markedly alleviated high-fat diet-induced obesity by repeated administrations of overexpressing IL10 human umbilical cord-derived

mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):259. DOI: 10.1186/s13287-022-02935-8.

10. Hachiya R., Tanaka M., Itoh M., Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm. Regen.* 2022;42(1):13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
11. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
12. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб: КОСТА; 2006:208.
13. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцева Ю.А. и др. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;34(4):51–58.
14. Zhang X., Liu Z., Li W., Kang Y., Xu Z., Li X. et al. MAPKs/AP-1, not NF- κ B, is responsible for MCP-1 production in TNF- α -activated adipocytes. *Adipocyte*. 2022;11(1):477–486. DOI: 10.1080/21623945.2022.2107786.
15. Nour O.A., Ghoniem H.A., Nader M.A., Suddek Gh.M. Impact of protocatechuic acid on high fat diet-induced metabolic syndrome sequelae in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2021;907:174257. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174257.
16. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Ребенкова М.С., Харитоновна О.А., Андреев С.Л. и др. Макрофаги в эпикардальной жировой ткани и сывороточный NT-proBNP у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Медицинская иммунология*. 2022;24(2):389–394. DOI: 10.15789/0000-0003-4049-8715.
17. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и окислительный стресс. Томск: Печатная мануфактура; 2009:148.
18. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степова Е.А., Носарева О.Л., Фёдорова Т.С., Рязанцева Н.В. и др. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(3):32–39. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
19. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900–917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.

References

1. Kim O.T., Drapkina O.M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Manna P., Jain S.K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095.
3. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцева Ю.А., Осихов И.А. et al. Quality of life in hypertensive patients

with metabolic syndrome: interrelation with markers of systemic inflammation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(6):5–11. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.

4. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. Metabolic syndrome in obese children-clinical prevalence and risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1060. DOI: 10.3390/ijerph18031060.
5. Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González A., Esquivel-Chirino C. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12(5):3117–3132. DOI: 10.3390/ijms12053117.

6. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:221–245. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
7. Flores-Cortez Y.A., Barragán-Bonilla M.I., Mendoza-Bello J.M., González-Calixto C., Flores-Alfaro E., Espinoza-Rojo M. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol. Med. Res.* 2022;26(1). DOI: 10.3892/mmr.2022.12760.
8. Liu W., Zhou H., Wang H., Zhang Q., Zhang R., Willard B. et al. IL-1R-IRAKM-Slc25a1 signaling axis reprograms lipogenesis in adipocytes to promote diet-induced obesity in mice. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2748. DOI: 10.1038/s41467-022-30470-w.
9. Wang L., Gao T., Li Y., Xie Y., Zeng S., Tai C. et al. A long-term anti-inflammation markedly alleviated high-fat diet-induced obesity by repeated administrations of overexpressing IL10 human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):259. DOI: 10.1186/s13287-022-02935-8.
10. Hachiya R., Tanaka M., Itoh M., Suganami T. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome. *Inflamm. Regen.* 2022;42(1):13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
11. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
12. Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphomas. St. Petersburg: COSTA; 2006:208. (In Russ.).
13. Беспалова И.Д., Рязантсева Н.В., Калюжин В.В., Дзыман А.Н., Осиков И.А., Медыантsev Ю.А. et al. Clinicomorphological parallels in abdominal obesity. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;34(4):51–58. (In Russ.).
14. Zhang X., Liu Z., Li W., Kang Y., Xu Z., Li X. et al. MAPKs/AP-1, not NF-κB, is responsible for MCP-1 production in TNF-α-activated adipocytes. *Adipocyte.* 2022;11(1):477–486. DOI: 10.1080/21623945.2022.2107786.
15. Nour O.A., Ghoniem H.A., Nader M.A., Suddek Gh.M. Impact of protocatechuic acid on high fat diet-induced metabolic syndrome sequelae in rats. *European Journal of Pharmacology.* 2021;907:174257. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174257.
16. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Rebenkova M.S., Kharitonova O.A., Dymbrylova O.N. et al. Macrophages in epicardial adipose tissue and serum NT-proBNP in patients with stable coronary artery disease. *Medical Immunology.* 2022;24(2):389–394. (In Russ.). DOI: 10.15789/0000-0003-4049-8715.
17. Chasovskikh N.Yu., Ryzantseva N.V., Novitsky V.V. Apoptosis and oxidative stress. Tomsk: Pechatnaja manufaktura; 2009:148. (In Russ.).
18. Ivanov V.V., Shakhristova Y.V., Stepovaya Y.A., Nosareva O.L., Fyodorova T.S., Ryzantseva N.V. et al. Oxidative stress: Its role in insulin secretion, hormone reception by adipocytes and lipolysis in adipose tissue. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(3):32–39. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
19. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140(6):900–917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.

Информация о вкладе авторов

И.Д. Беспалова – разработка концепции исследования, статистическая обработка данных и написание рукописи.

В.В. Калюжин – редактирование рукописи.

Б.Ю. Мурашев и И.А. Осиков формировали выборку пациентов, сбор фактического материала.

Ю.И. Кошачтсева – работа над списком литературы и оформление статьи согласно требованиям журнала.

А.В. Тетенева, Д.С. Романов, У.М. Страшкова – анализ и интерпретация данных.

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

Information on author contributions

I.D. Bepalova – development of research concept, statistical data processing, and writing the manuscript.

V.V. Kalyuzhin – editing the manuscript.

B.Yu. Murashev and I.A. Osikhov – formation of patient sample and collection of factual material.

Yu.I. Koshchavtseva – work with reference list and formatting the manuscript according to the journal requirements.

A.V. Teteneva, D.S. Romanov, and U.M. Strashkova – data analysis and interpretation.

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

Сведения об авторах

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0002-4513-6329.

E-mail: innadave@mail2000.ru.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-9640-2028.

E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

Мурашев Борис Юрьевич, ассистент кафедры физиологии имени профессора А.Т. Пшоники, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

E-mail: salag2008@yandex.ru.

Осиков Иван Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры биологии и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

E-mail: osikhov-25-88@yandex.ru.

Information about the authors

Inna D. Bepalova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0002-4513-6329.

E-mail: innadave@mail2000.ru.

Vadim V. Kalyuzhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-9640-2028.

E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

Boris Yu. Murashev, Assistant Professor, Department of Physiology named after professor A.T. Pshonik, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk.

E-mail: salag2008@yandex.ru.

Ivan A. Osikhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk.

E-mail: osikhov-25-88@yandex.ru.

Yuliya I. Koshchavtseva, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-5260-4832.

E-mail: kossy09@mail.ru.

Anna V. Teteneva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Medical and Sanitary Hospital No. 2; Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Кощавцева Юлия Игоревна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-5260-4832.

E-mail: kossy09@mail.ru.

Тетенева Анна Валентиновна, д-р мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Романов Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

E-mail: romanovds92@yandex.ru.

Страшкова Ульяна Михайловна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. ORCID 0000-0001-6091-4849.

E-mail: strashkovaum@gmail.com.

 **Беспалова Инна Давидовна**, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Dmitriy S. Romanov, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk.

E-mail: romanovds92@yandex.ru.

Ulyana M. Strashkova, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk. ORCID 0000-0001-6091-4849.

E-mail: strashkovaum@gmail.com.

 **Inna D. Bespalova**, e-mail: innadave@mail2000.ru.

Received July 29, 2022

Поступила 29.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-121-127>
УДК: 577.152.1:611-018.74:57.086.83

Уровень оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, культивируемых в присутствии митомицина С

М.Ю. Синицкий, А.В. Синицкая, Д.К. Шишкова, М.А. Асанов,
М.В. Хуторная, А.В. Понасенко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Обоснование. Атеросклероз – одна из ведущих патологий сердечно-сосудистой системы. Показано, что одним из факторов риска данного заболевания является повреждение ДНК эндотелиальных клеток, приводящее к эндотелиальной дисфункции и вызванное воздействием на клетки мутагена митомицина С (ММС). ММС оказывает алкилирующее действие на ДНК и вовлечен в процесс формирования оксидативного стресса, также являющегося фактором риска развития атеросклероза.

Цель исследования: оценить уровень маркеров оксидативного стресса в культурах первичных эндотелиальных клеток человека, экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия ММС.

Материал и методы. Материалом исследования послужили коммерческие культуры первичных эндотелиальных клеток коронарной (НСАЕС) и внутренней грудной (НТАЕС) артерий человека, культивируемые в присутствии 500 нг/мл ММС (экспериментальная группа) и без мутагенной нагрузки (контрольная группа). Уровень активных форм кислорода, азота и 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНдГ) определяли в культуральной среде методом иммуноферментного анализа (ИФА). Относительную длину теломерных участков ДНК эндотелиальных клеток, а также экспрессию генов *TERT* и *POT1* оценивали с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе GraphPad Prism 9.

Результаты. В результате проведенной работы установлено, что концентрация активных форм кислорода, реактивных форм азота (NO_2^- , NO_3^- , $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) и 8-ОНдГ статистически значимо не различалась в экспериментальной и контрольной группах клеток НСАЕС и НТАЕС. При этом в экспонированных ММС клетках НСАЕС и НТАЕС отмечено уменьшение относительной длины теломерных участков ДНК по сравнению с неэкспонированным контролем (10,97 против 27,03 в клетках НСАЕС, $p = 0,002$ и 9,12 против 25,64 в клетках НТАЕС, $p = 0,001$). Кроме того, в экспонированных ММС клетках НСАЕС установлено 1,75-кратное повышение экспрессии гена *POT1* относительно контроля ($p = 0,019$). Ген *TERT* не экспрессировался ни в одной из изученных групп.

Заключение. Мутаген алкилирующего механизма действия ММС в эксперименте *in vitro* не вызывает выраженный оксидативный стресс в культурах первичных эндотелиальных клеток человека. Формирование эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с экспозицией клеток ММС, обусловлено, главным образом, генотоксическим стрессом, связанным с алкированием ДНК эндотелиальных клеток.

Ключевые слова:	эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, мутагенез, атерогенез, теломеры, теломераза.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-10052 «Молекулярные механизмы развития эндотелиальной дисфункции в ответ на генотоксический стресс», https://rscf.ru/project/21-75-10052/ .
Для цитирования:	Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Шишкова Д.К., Асанов М.А., Хуторная М.В., Понасенко А.В. Уровень оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, культивируемых в присутствии митомицина С. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):121–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-121-127 .

Oxidative stress in the endothelial cell culture exposed to mitomycin C

Maxim Yu. Sinitsky, Anna V. Sinitskaya, Daria K. Shishkova, Maxim A. Asanov,
Maria V. Khutornaya, Anastasia V. Ponasenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Background. Atherosclerosis is one of the leading cardiovascular pathologies. Evidence suggests that DNA damage caused by endothelial cell exposure to mitomycin C (MMC) leads to endothelial dysfunction and is the risk factor for this disease. MMC is an alkylating mutagen involved in the development of oxidative stress, which is also a risk factor for atherosclerosis.

Aim. To assess the levels of oxidative stress markers in the primary human endothelial cell culture exposed to alkylating mutagen MMC.

Material and Methods. Commercially available primary cultures of endothelial cells obtained from human coronary artery (HCAEC) and human internal thoracic artery (HITAEC) were used in the study. The cells were cultivated in the presence of 500 ng/mL MMC (experimental group) and without mutagenic load (control group).

The levels of reactive oxygen species, reactive nitrogen species, and 8-OH-deoxyguanosine (8-OHdG) in cell growth media were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. The relative telomere length and expression of *TERT* and *POT1* genes were assessed in endothelial cells by quantitative polymerase chain reaction. Statistical analysis of data was performed using GraphPad Prism 9 software.

Results. There were no differences in the concentrations of reactive oxygen species, reactive nitrogen species (NO_2^- , NO_3^- , $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$), and 8-OHdG in HCAEC and HITAEC cultures exposed to MMC compared to the corresponding parameters in the non-exposed controls. At the same time, HCAEC and HITAEC exposed to MMC were characterized by a decrease in the relative telomere length compared to control (10.97 vs. 27.03 in HCAEC, $p = 0.002$ and 9.12 vs. 25.64 in HITAEC, $p = 0.001$). Moreover, we discovered 1.75-fold increase in the expression of *POT1* gene in the experimental HCAEC compared to control ($p = 0.019$). No expression of *TERT* gene was observed in study groups.

Conclusions. Alkylating mutagen MMC did not induce any pronounced oxidative stress in the primary human endothelial cells *in vitro*. The development of endothelial dysfunction caused by MMC exposure was triggered mainly by DNA alkylation resulting in the genotoxic stress in the endothelial cells.

Keywords:	endothelial dysfunction, oxidative stress, mutagenesis, atherogenesis, telomere, telomerase.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Grant of Russian Science Foundation No. 21-75-10052 "Molecular mechanisms of genotoxic stress induced endothelial dysfunction", https://rscf.ru/project/21-75-10052/ .
For citation:	Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Shishkova D.K., Asanov M.A., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V. Oxidative stress in the endothelial cell culture exposed to mitomycin C. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):121–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-121-127 .

Введение

Согласно статистике, патологии сердечно-сосудистой системы на настоящий момент занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в России, с тенденцией к росту в 2030 г. до 23 млн случаев. При этом причиной абсолютного большинства смертей среди всех патологий сердечно-сосудистого континуума является атеросклероз [1], представляющий собой мультифакторное воспалительное заболевание, в основе которого лежит развитие эндотелиальной дисфункции, факторами риска которой является гиперхолестеремия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и ряд других [2]; обсуждается также роль повреждения ДНК в атерогенезе [3].

В последнее десятилетие активно изучалась связь между воспалением, оксидативным стрессом, мутагенезом и атерогенезом [3]. Так, известно, что некоторые факторы риска развития атеросклероза (например, сахарный диабет и курение), а также ряд экзогенных токсических веществ способствуют образованию активных форм кислорода в сосудистом русле, участвующих в атерогенезе [4]. Отмечается повышенный уровень ароматических ДНК-аддуктов, являющихся маркерами оксидативного стресса, в клетках атеросклеротических бляшек, таких как макрофаги, гладкомышечные и эндотелиальные клетки, по сравнению со здоровыми тканями [5]. В экспериментальных работах показано, что экспозиция культур первичных эндотелиальных клеток человека мутагеном

митомицином С (ММС) приводит к выраженному воспалительному ответу и развитию эндотелиальной дисфункции [6]. Известно, что ММС способен вызвать генотоксический стресс за счет образования поперечных сшивок молекулы ДНК в результате реакции N-алкилирования, что приводит в конечном итоге к нарушению процессов транскрипции, трансляции и гибели клеток путем апоптоза [7]. Кроме этого, ММС способен вызвать и оксидативный стресс за счет циклического одноэлектронного восстановления молекулы ММС с последующим окислением молекулярным кислородом, в результате чего образуется супероксидный радикал – чрезвычайно активная частица, относящаяся к активным формам кислорода. Активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на различные типы биологических молекул, таких как ДНК, липиды и белки, что приводит к инактивации ферментов, повреждению ДНК, дисфункции и гибели клеток [8]. Таким образом, понимание ведущего механизма действия ММС на эндотелиальные клетки, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции, является чрезвычайно актуальным для современной сосудистой биологии и внесет вклад в понимание фундаментальных аспектов атерогенеза.

Цель исследования: оценить уровень маркеров оксидативного стресса в культурах первичных эндотелиальных клеток человека, экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия ММС.

Материал и методы

Материалом исследования послужили коммерческие культуры первичных эндотелиальных клеток коронарной (Human Coronary Artery Endothelial Cells, HCAEC) и внутренней грудной (Human Internal Thoracic Endothelial Cells, HITAEC) артерий (Cell Applications, США). Данные клеточные линии были выбраны в связи с их разной поражаемостью атеросклерозом: так, атеросклеротическое поражение коронарной артерии встречается наиболее часто, в том время как внутренняя грудная артерия практически не подвержена атеросклерозу [9]. Все работы с клеточными культурами проводили в асептических условиях. Клетки культивировали в условиях повышенной влажности, 5%-го содержания CO₂ и при температуре 37 °C в среде для роста клеток Human MesoEndo Cell Growth Medium (Cell Applications, США) до достижения 80% конfluence, после чего пересевали в 6-луночные культуральные планшеты, содержащие по 2 мл среды для роста клеток в каждой лунке, и культивировали еще сутки. После окончания культивирования старую среду для роста клеток удаляли и приливали в каждую лунку 2 мл свежей среды, содержащей 500 нг/мл алкилирующего мутагена ММС (AppliChem, Испания) (экспериментальная группа) или 0,9% раствор NaCl (контрольная группа). Экспериментальные и контрольные планшеты культивировали в стандартных условиях в течение 6 ч, после этого проводили замену культуральной среды на чистую и культивировали клетки еще сутки, после чего выводили из эксперимента. Выбор концентрации ММС и времени культивирования в условиях мутагенной нагрузки был обусловлен имеющимися рекомендациями по моделированию мутагенеза *in vitro* и результатами собственных исследований [6].

Уровень активных форм кислорода (ROS), реактивных форм азота (NO₂⁻, NO₃⁻, NO₂⁻/NO₃⁻) и 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНdG) определяли в культуральной среде

методом иммуноферментного анализа (ИФА) коммерческими наборами Human ROS ELISA Kit (Novateinbio, США), Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit (R&D Systems, США) и DNA Damage ELISA Kit (Enzo, США), соответственно. Оптическую плотность образцов измеряли с помощью микропланшетного спектрофотометра Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) и переводили в концентрацию в соответствии с рекомендациями производителей наборов.

Относительная длина теломерных (ОДТ) участков ДНК оценивалась методом количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием SYBR Green праймеров, изготовленных компанией ЗАО «Евроген» (Москва, Россия). В качестве референса был использован ген *HBG1*. Характеристика праймеров, использованных для оценки ОДТ, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика праймеров, использованных для оценки относительной длины теломер

Table 1. Characteristics of primes used for relative telomere length assessment

Праймер Primer	Последовательность Sequence
<i>Telo</i>	F:GGTTTTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGA GGGT R:TCCCGACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA
<i>HBG1</i>	F:GCTTCTGACACAACCTGTGTTCACTAGC R:CACCAACTTCATCCACGTTCCACC

Примечание: ОДТ – относительная длина теломер, F – прямой праймер, R – обратный праймер.

Note: RLT – relative telomere length, F – forward primer, R – reverse primer.

Из экспериментальных и контрольных клеток HCAEC и HITAEC выделяли геномную ДНК по стандартному протоколу фенол-хлороформной экстракции и оценивали ее качество на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). ПЦР проводили на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США) в 96-луночном планшете, включающем в себя изучаемые образцы, пять стандартов с двукратным разведением и отрицательный контроль, анализируемые в трех технических повторах. Для проведения амплификации на каждый образец готовили по 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл мастер-микса PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems, США), по 500 нМ прямого и обратного праймеров (ЗАО «Евроген», Москва) и 5 мкл раствора геномной ДНК (либо деионизированной воды в случае с отрицательным контролем). Амплификацию проводили по следующей программе: 2 мин при 50 °C (1 цикл), 2 мин при 95 °C (1 цикл), 15 с при 95 °C и 60 с при 60 °C (40 циклов). ОДТ рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОДТ} = [2^{\text{Ct}(\text{Telo})} / 2^{\text{Ct}(\text{HBG1})}]^{-1} [10].$$

Для оценки экспрессии генов *POT1* и *TERT* было проведено выделение общей РНК из эндотелиальных клеток при помощи коммерческого набора RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия) по протоколу производителя. Количество и чистота выделенной РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США), а ее качество – на флуориметре Qubit

4 (Invitrogen, США) путем оценки индекса RIQ (RNA Integrity and Quality) с использованием набора реагентов Qubit RNA IQ Assay Kit (Invitrogen, США). Далее на основе выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции и набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) была синтезирована молекула комплиментарной ДНК (кДНК). Генная экспрессия оценивалась с помощью метода кПЦР с использованием SYBR Green праймеров, изготовленных компанией ЗАО «Евроген» (Москва, Россия), на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Нормирование результатов ПЦР проводилось с помощью трех референсных генов на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США), таблица 2.

Таблица 2. Характеристика праймеров, использованных для оценки генной экспрессии

Table 2. Characteristics of primers used for gene expression assessment

Праймер Primer	Последовательность Sequence
<i>POT1</i>	F:GCAAAAAGGAGTATTCTAACAAACAG R:TCACGCTTACACCAAAATCG
<i>TERT</i>	F:TTTCTGGAGCTGGTTGGGAA R:GAAGAGCCTGAGCAGCTCGA
<i>HPRT1</i>	F:TTGCTTTCCTTGGTCAGGCA R:TCGTGGGGTCCTTTTCACCA
<i>GAPDH</i>	F:AGCCACATCGCTCAGACAC R:GCCAATACGACCAATCC
<i>B2M</i>	F:TCCATCCGACATTGAAGTTG R:CGGCAGGCATACTCATCTT

Примечание: F – прямой праймер, R – обратный праймер.

Note: F – forward primer, R – reverse primer.

Методика приготовления реакционной смеси и программа амплификации были аналогичны описанным в разделе по оценке ОДТ. Уровень экспрессии генов *POT1* и *TERT* рассчитывали по методу ΔC_t (Уровень экспрессии = 2^{Ct} [среднее геометрическое референсных генов] – C_t [ген интереса]) и выражали в виде условных единиц (у. е.). Оценку генной экспрессии проводили в строгом соответствии с существующими стандартами [11].

Статистический анализ результатов исследования выполняли в программе StatSoft STATISTICA 10. Для количественных показателей рассчитывали медиану (*m*) и межквартильный размах (IQR), сравнение двух независимых групп проводили с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В результате оценки уровня маркеров оксидативного стресса в клеточных культурах, таких как ROS, NO_2^- , NO_3^- , NO_2^-/NO_3^- и 8-OHdG, не обнаружено статистически значимого изменения изученных показателей в клетках НСАЕС и НТАЕС, экспонированных ММС, по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Одновременно с этим в экспонированных ММС клетках НСАЕС и НТАЕС было отмечено уменьшение ОДТ по сравнению с неэкспонированным контролем (10,97 против 27,03 в клетках НСАЕС, $p = 0,002$ и 9,12 против 25,64 в клетках НТАЕС, $p = 0,001$). Кроме того, в клетках НСАЕС было обнаружено статистически значимое 1,75-кратное увеличение уровня экспрессии гена *POT1* (Protection Of

Telomeres 1) на уровне $p = 0,019$, в то время как в клетках НТАЕС данный ген экспрессировался на одинаковом уровне и в экспериментальной, и в контрольной группах (рис. 2). Ген *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase) в изученных клеточных культурах не экспрессировался.

Обсуждение

ММС представляет собой противоопухолевый антибиотик, широко использующийся в терапии различных типов рака, включая рак молочной железы, легкого, матки, желудка, мочевого пузыря и толстого кишечника [12]. Вместе с тем в клетках млекопитающих ММС вызывает критическое повреждение молекулы ДНК за счет реакции N-алкилирования, что приводит к нарушению процессов транскрипции, трансляции и, в конечном итоге, к гибели клетки путем апоптоза [7]. Кроме него алкилирующими агентами является целый ряд эндогенных (бифункциональные альдегиды – продукты перекисного окисления липидов и биосинтеза простагландинов; азотистая кислота – побочный продукт метаболизма нитритов и реакции воды и оксида азота; свободные радикалы) и экзогенных (компоненты пищевых добавок, пестицидов, табачного дыма, выхлопных газов и выбросов промышленных предприятий; ионизирующая радиация) факторов, при этом роль последних постоянно увеличивается в связи с развитием промышленности и ухудшением экологической обстановки.

Вместе с тем токсическое действие ММС на биологические молекулы, в том числе и на ДНК, может проявляться и посредством активации оксидативного стресса, в результате чего происходит образование гидроксильного радикала ($\cdot OH$), который вовлечен в большинство путей оксидативного повреждения молекулы ДНК [13]. Образование $\cdot OH$ зачастую сопровождается активацией NO-синтаз, стимулирующих образование оксида азота ($\cdot NO$), который может взаимодействовать с анион-радикалом с образованием достаточно мощного окислителя пероксинитрита ($ONOO\cdot$), относящегося к реактивным формам азота и также участвующего в повреждении ДНК [14]. Для оценки свободнорадикального повреждения ДНК наиболее часто используется такой маркер, как 8-OHdG [15].

В результате проведенного нами исследования в эндотелиальных клетках различных артерий, *in vitro* экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия ММС, не выявлено повышения активных форм кислорода, реактивных форм азота и 8-OHdG по сравнению с неэкспонированным контролем. Вместе с тем существующие исследования на моделях лабораторных животных показывают, что пораженная атеросклерозом аорта характеризуется уменьшением уровня оксидативных повреждений ДНК от интимы к адвентиции, при этом в интима уровень 8-OHdG в 2,8 раза выше, чем в меди, что объясняется хронической экспозицией эндотелиального монослоя сосудов мутагенами окружающей среды, циркулирующими в кровотоке [5].

Несмотря на отсутствие повышения уровня свободных радикалов в экспонированных ММС клеточных культурах, в нашем эксперименте было обнаружено значительное снижение ОДТ эндотелиальных клеток из экспериментальной группы. Длина теломер поддерживается за счет фермента теломеразы, кодируемого геном *TERT*. Показано, что изменение длины теломер ассоциировано с воспалением и оксидативным стрессом [16].

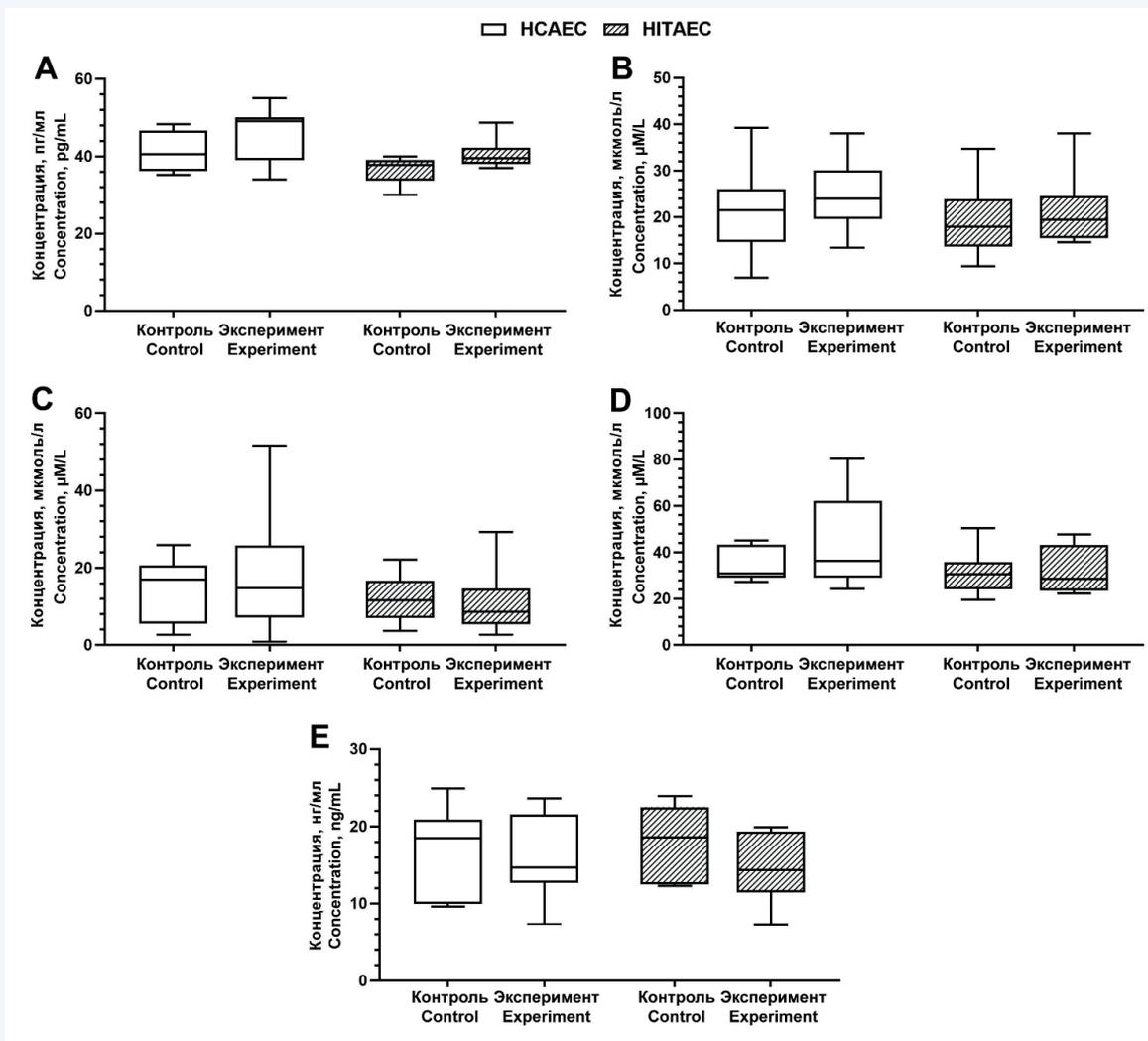


Рис. 1. Уровень маркеров оксидативного стресса в клеточных культурах (A – ROS, B – NO₂⁻, C – NO₃⁻, D – NO₂⁻/NO₃⁻, E – 8-OHdG)
 Fig. 1. Levels of oxidative stress markers in the studied cell cultures (A – ROS, B – NO₂⁻, C – NO₃⁻, D – NO₂⁻/NO₃⁻, E – 8-OHdG)

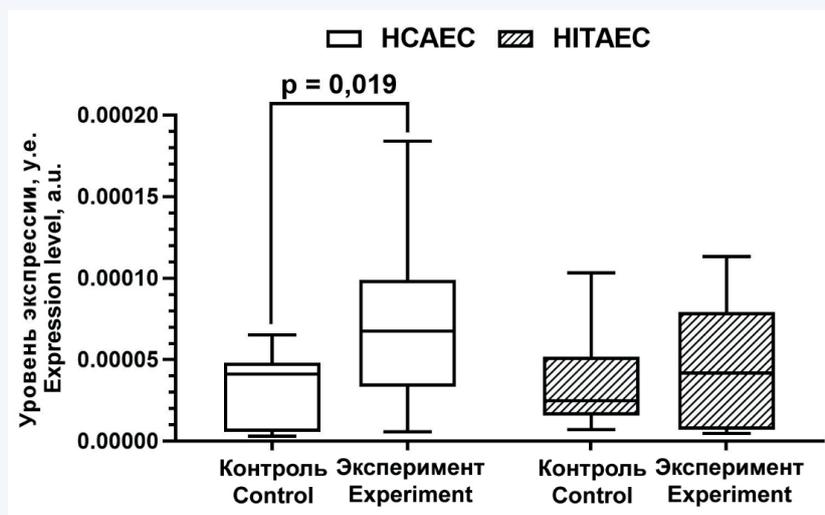


Рис. 2. Относительная экспрессия гена *POT1*
 Fig. 2. Relative expression of the *POT1* gene

Оксидативный стресс способствует разрушению теломерных участков хромосом в процессе клеточного деления *in vitro* и также стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [17]. Интересно, что в нашем эксперименте в экспонированных ММС эндотелиальных клетках наблюдается снижение ОДТ с одновременным отсутствием выраженного оксидативного стресса (уровень активных форм кислорода, реактивных форм азота и 8-OHdG в экспериментальной и контрольной группах находился на одном и том же уровне). Вероятным объяснением этого может служить деградация теломерных участков ДНК в результате прямого действия ММС, а также воздействие на теломеры провоспалительных цитокинов, активно синтезирующихся в результате экспозиции клеточных культур ММС и участвующих в клеточном старении, при котором также отмечается уменьшение длины теломер [18]. Наблюдаемое в экспонированных ММС клетках НСАЕС (более чувствительных к действию ММС в сравнении с клетками НТАЕС) повышение экспрессии гена *POT1*, кодирующего белок, защищающий теломеры от повреждения за счет подавления ATR-сигнального пути и привлечения теломеразы к теломерам для их восстановления [19], вероятно, является компенсаторным механизмом на действие мутагена, играющим важную физиологическую роль, заключающуюся

в поддержании стабильности хромосом эндотелиальных клеток, культивируемых в условиях генотоксической нагрузки. Необходимо отметить, что нам не удалось оценить экспрессию гена *TERT* в изученных группах, что, вероятно, связано с чрезвычайно низким уровнем экспрессии теломеразы в зрелых клетках [20].

Следует отметить, что представленное исследование имеет ряд ограничений. В частности, результаты, полученные в ходе эксперимента *in vitro*, должны быть проверены в экспериментах на лабораторных животных для того, чтобы смоделировать изучаемые эффекты не только в клеточных культурах, но и в условиях живого организма. Использование *in vivo* моделей позволит смоделировать хроническую экспозицию клеток мутагеном.

Заключение

В результате проведения исследования установлено, что мутаген алкилирующего механизма действия ММС в эксперименте *in vitro* не вызывает выраженный оксидативный стресс в культурах первичных эндотелиальных клеток человека. Формирование эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с экспозицией клеток ММС, обусловлено, главным образом, генотоксическим стрессом, связанным с алкилированием ДНК эндотелиальных клеток.

Литература / References

- Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;(1):92–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101.
- Kutikhin A.G., Sinitsky M.Y., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101.
- Borghini A., Cervelli T., Galli A., Andreassi M.G. DNA modifications in atherosclerosis: From the past to the future. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):202–209. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.038.
- Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. *Mutat. Res*. 2007;621(1–2):95–105. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.02.013.
- Синицкий М.Ю., Цепоккина А.В., Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Понасенко А.В. Профиль генной экспрессии в эндотелиальных клетках, культивируемых в присутствии митомицина С. *Биомедицинская химия*. 2021;67(3):130–136. DOI: 10.18097/PBMC20216702130.
- Sinitsky M.Y., Tsepokina A.V., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Ponasenko A.V. The gene expression signature in endothelial cells exposed to mitomycin C. *Biomedical Chemistry*. 2021;67(3):130–136. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20216702130.
- Lee Y.J., Park S.J., Ciccone S.L., Kim C.R., Lee S.H. An *in vivo* analysis of MMC-induced DNA damage and its repair. *Carcinogenesis*. 2006;27(3):446–453. DOI: 10.1093/carcin/bgi254.
- Klaunig J.E., Wang Z., Pu X., Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2011;254(2):86–99. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.028.
- Sims F.H. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of atherosclerosis. *Am. Heart J*. 1983;105(4):560–566.

Информация о вкладе авторов

Синицкий М.Ю. – формирование концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов (выделение РНК, синтез кДНК), анализ результатов исследования, написание статьи, окончательное утверждение текста статьи.

- Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47. DOI: 10.1093/nar/30.10.e47.
- Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellems J., Huggett J., Kubista M. et al. The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem*. 2009;55(4):611–622. DOI: 10.1373/clinchem.2008.112797.
- Gnad-Vogt S.U., Hofheinz R.D., Saussele S., Kreil S., Willer A., Willeke F. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and mitomycin C in combination with infusional 5-fluorouracil and sodium folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer: Results of a phase II trial. *Anticancer Drugs*. 2005;16(4):435–440. DOI: 10.1097/00001813-200504000-00010.
- Cadet J., Davies K.J.A., Medeiros M.H., Di Mascio P., Wagner J.R. Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radic. Biol. Med*. 2017;107:13–34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049.
- Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J. Biol. Chem*. 2013;288(37):26464–26472. DOI: 10.1074/jbc.R113.472936.
- Shekaftik O.S., Nasirzadeh N. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative DNA damage induced by occupational exposure to nanomaterials: A systematic review. *Nanotoxicology*. 2021;15(6):850–864. DOI: 10.1080/17435390.2021.1936254.
- Kiecolt-Glaser J.K., Epel E.S., Belury M.A., Andridge R., Lin J., Glaser R. et al. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun*. 2013;28:16–24. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.09.004.
- Lipcsey M., Söderberg E., Basu S., Larsson A., Sjölin J., Aström M. et al. F2-isoprostane, inflammation, cardiac function and oxygenation in the endotoxaemic pig. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2008;78(3):209–217. DOI: 10.1016/j.plefa.2008.01.006.
- Wang L., Yu X., Liu J.P. Telomere damage response and low-grade inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;1024:213–224. DOI: 10.1007/978-981-10-5987-2_10.
- Aramburu T., Plucinsky S., Skordalakes E. POT1-TPP1 telomere length regulation and disease. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2020;18:1939–1946. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.06.040.
- Zvereva M.I., Shcherbakova D.M., Dontsova O.A. Telomerase: Structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Mosc.)*. 2010;75(13):1563–1583. DOI: 10.1134/s0006297910130055.

Information on author contributions

Sinitsky M.Yu. – study concept, study design, performing the experiments (RNA isolation, cDNA synthesis), analysis of study results, writing the article, and final approval of the manuscript for publication.

Sinitskaya A.V. – performing the experiments (gene expression analysis),

Синицкая А.В. – проведение экспериментов (анализ геной экспрессии), написание статьи, окончательное утверждение текста статьи.

Шишкова Д.К. – работа с клеточными культурами (наращивание клеточной массы, контроль жизнеспособности клеточных культур на протяжении всего эксперимента), окончательное утверждение текста статьи.

Асанов М.А. – проведение экспериментов (оценка длины теломер), окончательное утверждение текста статьи.

Хуторная М.В. – поиск литературы, проведение экспериментов (анализ уровня маркеров оксидативного стресса), окончательное утверждение текста статьи.

Понасенко А.В. – формирование концепции и дизайна исследования, анализ результатов исследования, окончательное утверждение текста статьи.

writing the article, and final approval of the manuscript for publication.

Shishkova D.K. – working with cell cultures (cell growth, control of cell culture viability throughout the experiment) and final approval of the manuscript for publication.

Asanov M.A. – performing the experiments (telomere length assessment) and final approval of the manuscript for publication.

Khutornaya M.V. – literature search, performing the experiments (analysis of oxidative stress marker levels), and final approval of the manuscript for publication.

Ponassenko A.V. – study concept, study design, analysis of study results, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Синицкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: max-sinitsky@rambler.ru.

Синицкая Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: sepoav1991@gmail.com.

Шишкова Дарья Кирилловна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1518-3888.

E-mail: shishkovadk@gmail.com.

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-0747-2495.

E-mail: asmaks988@gmail.com.

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID 0000-0002-9714-4080.

E-mail: masha_hut@mail.ru.

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

 **Синицкий Максим Юрьевич**, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru.

Information about the authors

Maxim Yu. Sinitsky, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Anna V. Sinitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: sepoav1991@gmail.com.

Daria K. Shishkova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1518-3888.

E-mail: shishkovadk@gmail.com.

Maxim A. Asanov, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-0747-2495.

E-mail: asmaks988@gmail.com.

Maria V. Khutornaya, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9714-4080.

E-mail: masha_hut@mail.ru.

Anastasia V. Ponassenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

 **Maxim Yu. Sinitsky**, e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Received March 18, 2022

Поступила 18.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135>
УДК 616.379-008.64-021.6:577.175.722: 615.015.8:615.322

Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете

О.Н. Дымбрылова¹, Т.В. Якимова², А.И. Венгеровский²

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

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

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние экстрактов лекарственных растений на чувствительность к инсулину на животной модели сахарного диабета.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 110 аутбредных белых крысах-самцах. Сахарный диабет индуцировали введением стрептозотоцина животным, получавшим пищу с высоким содержанием жиров для формирования инсулинорезистентности. Животным вводили водные экстракты крапивы, одуванчика, лопуха, галеги лекарственной, метформин, росиглитазон. При проведении фармакотерапии крыс разделили на 2 группы: одна продолжала получать обогащенную жирами диету, другая – обычный пищевой рацион с содержанием жиров 8%. В крови измеряли уровень глюкозы, гликогемоглобина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности. Для оценки инсулинорезистентности использовали расчетный показатель – метаболический индекс.

Результаты. У животных с моделью сахарного диабета, получавших обогащенную жирами пищу, экстракты крапивы, лопуха снижали концентрацию глюкозы и гликогемоглобина. Экстракт одуванчика не изменял уровень глюкозы в крови натощак, понижал концентрацию гликогемоглобина. У животных, получавших обычный пищевой рацион, экстракты крапивы, галеги, одуванчика уменьшали концентрацию глюкозы в крови, экстракты всех растений снижали уровень гликогемоглобина. При введении экстрактов растений концентрация триглицеридов нормализовалась независимо от режима питания. У животных, получавших экстракты галеги, одуванчика, концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности при обоих вариантах диеты повышалась. После терапии экстрактами крапивы, галеги у животных, получавших пищу с содержанием жиров 8%, метаболический индекс не отличается от показателя интактных крыс. Экстракт одуванчика ослабляет инсулинорезистентность у животных, продолжавших получать диету, обогащенную жирами.

Заключение. При сахарном диабете, вызванном введением крысам стрептозотоцина, экстракты крапивы, галеги лекарственной, лопуха, одуванчика в такой же степени, как метформин и росиглитазон, улучшают углеводный, липидный обмен. Экстракты крапивы, галеги ослабляют инсулинорезистентность у животных, получавших обычный пищевой рацион, экстракт одуванчика – у животных, получавших пищу, обогащенную жирами.

Ключевые слова:	инсулинорезистентность, модель экспериментального сахарного диабета, крапива, лопух, одуванчик, галега.
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 выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.
Для цитирования:	Дымбрылова О.Н., Якимова Т.В., Венгеровский А.И. Влияние экстрактов растений на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):128–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135 .

✉ Дымбрылова Очирма Насаковна, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus

Ochirma N. Dymbrylova¹, Tatyana V. Yakimova², Aleksandr I. Vengerovskii²

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

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the effect of medicinal plant extracts on insulin sensitivity in the model of diabetes mellitus.

Material and Methods. Experiments were carried out using 110 outbred white male rats. Diabetes mellitus was induced by the administration of streptozotocin to animals receiving food with a high fat content for the formation of insulin resistance. The animals were injected with metformin, rosiglitazone, and aqueous extracts of nettle, dandelion, burdock, and *Galega officinalis*. The rats were divided into two groups during pharmacotherapy: group 1 continued to receive fat-enriched diet; group 2 received a regular diet with 8% fat content. The blood levels of glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol were measured. The metabolic index was calculated to assess insulin resistance.

Results. The extracts of nettle and burdock reduced the concentration of glucose and glycated hemoglobin in animals with a model of diabetes mellitus treated with fat-enriched food. Dandelion extract did not change the level of fasting glucose in blood whereas it lowered the concentration of glycohemoglobin. The extracts of nettle, *Galega officinalis*, and dandelion reduced blood concentrations of glucose in animals receiving normal diet. The extracts of all plants reduced the level of glycated hemoglobin. The concentration of triglycerides normalized regardless of the diet when plant extracts were introduced. The concentrations of high-density lipoprotein cholesterol increased in both diets in animals treated with *Galega officinalis* and dandelion extracts. The metabolic index in rats receiving food with 8%-fat content did not differ from that of intact animals after therapy with nettle and *Galega officinalis* extracts. Dandelion extract alleviated insulin resistance in animals continuing to receive a diet enriched with fats.

Conclusion. The extracts of nettle, *Galega officinalis*, burdock, and dandelion improved carbohydrate and lipid metabolism in diabetes mellitus caused by the administration of streptozotocin to rats to the same extent as metformin and rosiglitazone. Extracts of nettle and *Galega officinalis* alleviated insulin resistance in animals receiving a normal diet; dandelion extract alleviated insulin resistance in animals receiving fat-enriched food.

Keywords:	insulin resistance, experimental model of diabetes mellitus, nettle, burdock, dandelion, <i>Galega officinalis</i> .
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 carried out in compliance with the principles of humanity set out in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration.
For citation:	Dymbrylova O.N., Yakimova T.V., Vengerovskii A.I. Influence of plant extracts on insulin resistance in experimental diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):128–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-128-135 .

Введение

Устранение инсулинорезистентности (ИР) и потенцирование сахароснижающего действия инсулина – одно из приоритетных направлений создания лекарственных средств для лечения сахарного диабета и снижения риска возникновения осложнений этого хронического заболевания [1]. При ИР нарушается толерантность к глюкозе, возникают эндотелиальная дисфункция, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническое воспаление, повышаются агрегация тромбоцитов и свертывание крови. ИР становится патофизиологической основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным

диабетом 2-го типа (СД2). Первой группой сахароснижающих средств, уменьшающих ИР, были бигуаниды с главным представителем метформин. Позже выяснилось, что метформин не поступает в мышечную ткань и увеличивает чувствительность скелетных мышц к инсулину только при снижении массы тела. ИР в инсулинзависимых тканях эффективно уменьшают тиазолидиндионы пиоглитазон и росиглитазон – агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ) [2].

Цель исследования: оценить влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика и галеги лекарственной на чувствительность тканей к инсулину при модели СД, вызванной стрептозотоцином.

Материал и методы

Эксперименты проводили в зимне-весенний период на 110 аутбредных крысах самцах массой 200–220 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (г. Томск). Животных содержали в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 1580 от 18.10.2009) и выполнено в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» [3].

Экспериментальный СД вызывали двукратным внутривентральным введением стрептозотоцина в дозе 30 мг/кг с интервалом в 2 дня. Для формирования устойчивости к инсулину животные в течение 4 нед до инъекций стрептозотоцина и на протяжении 8 нед после окончания его введения получали диету с повышенным содержанием жиров (белки – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности) [4].

Через 8 нед отбирали крыс с уровнем гликемии не менее 10 ммоль/л после голодания на протяжении 12–14 ч. Чтобы оценить влияние пищевого рациона на чувствительность тканей к инсулину и эффекты экстрактов растений животных одновременно с началом терапии разделяли: одни крысы продолжали получать диету с высоким содержанием жиров, другие – обычный пищевой рацион (20% белков, 8% жиров и 72% углеводов). Сформировалось 15 групп животных по 5–8 крыс: животные с моделью СД 2 типа, животные с моделью СД, получавшие обычный пищевой рацион без фармакотерапии, 8 групп животных, которым вводили экстракты растений, 4 группы крыс, которым вводили препараты сравнения при различных режимах питания и интактные животные.

Сухие водные экстракты получали из листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L., сем. Urticaceae), наземной части галеги лекарственной (*Calega officinalis*, сем. Fabaceae), корней лопуха большого (*Arctium lappa* L., сем. Asteraceae) и одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale*, сем. Asteraceae). Экстракты крапивы и одуванчика (по 100 мг/кг), экстракт лопуха в (25 мг/кг), экстракт галеги лекарственной (350 мг/кг), метформин («Berlin-Chemi AG», Германия, 450 мг/кг) [5] и росиглитазон («GlaxoWellcome», Великобритания, 40 мг/кг) [6, 7] вводили ежедневно в желудок за 30 мин до кормления в течение 10 сут. Дозы экстрактов являются эффективными по сахароснижающему действию и были установлены в ранее проведенных исследованиях [8, 9]. Контрольным животным с моделью СД и интактным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном количестве.

Содержание глюкозы в венозной крови определяли с помощью системы контроля глюкозы «OneTouch UltraEasy» («LifeScanInc.», США), уровень гликированного гемоглобина оценивали с использованием тест-системы «Glycohemoglobin» («HighTechnologyInc», США). Содержание в сыворотке крови триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли с помощью тест-систем «Триглицериды», «ЛПВП-холестерин» (Россия). Измерения проводили на колориметре фотоэлектрическом КФО (Россия).

Для оценки ИР использовали расчетный показатель – метаболический индекс (МИ), учитывающий изменения углеводного и липидного обменов. МИ характеризует ИР более адекватно, чем расчетный индекс НОМА-IR и отношение содержания в плазме ТГ к содержанию ХС ЛПВП [10]. Об ИР свидетельствует значение МИ ≥ 7 .

Индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{МИ} = \frac{[\text{ТГ (ммоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}]}{\text{ХС ЛПВП (ммоль/л)}}$$

Результаты обрабатывали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p < 0,05$) [11]. Данные представлены в виде медианы Me, верхнего и нижнего квартилей Q_1 – Q_3 . Расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель после введения стрептозотоцина у крыс появлялись характерные для СД симптомы: полиурия, повышалась потребность в воде и аппетит. Масса тела животных снижалась на 14–30%, повышалась на 3–24% или не изменялась. Концентрация глюкозы в крови возрастала с 3,6–4,5 до 10,1–25,1 ммоль/л, гликогемоглобина – с 4,4–4,6 до 7,0–11,9% ($p < 0,05$). Повышение уровня метаболических маркеров СД свидетельствуют о формировании модели СД 2 типа. Чувствительность тканей к инсулину снижалась [9].

У животных, получавших пищу с высоким содержанием жиров, под влиянием экстракта крапивы уровень глюкозы крови натошак уменьшался с 20,1 до 15,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 8,6 до 7,6% ($p < 0,05$). В этом эксперименте при введении животным экстракта лопуха концентрация глюкозы в крови снижалась с 16,3 до 12,8 ммоль/л, гликированного гемоглобина – с 7,2 до 6,0% ($p < 0,05$). Экстракт галеги не улучшал показатели углеводного обмена. Экстракт одуванчика не изменял концентрацию глюкозы, уменьшал уровень гликированного гемоглобина с 7,8 до 6,4% ($p < 0,05$) (табл. 1).

При экспериментальном СД и обычном пищевом рационе с содержанием жиров 8% экстракт крапивы уменьшал концентрацию глюкозы в крови натошак с 20,3 до 6,4 ммоль/л, экстракт галеги – с 15,0 до 6,3 ммоль/л, экстракт одуванчика – с 14,7 до 7,4 ммоль/л. Экстракт лопуха не оказывал сахароснижающего действия. Экстракт крапивы снижал уровень гликогемоглобина с 8,6 до 7,6%, экстракт лопуха – с 7,2 до 6,0%, экстракт галеги – с 8,4% до 7,4%, экстракт одуванчика – с 7,8 до 7,4% ($p < 0,05$) (табл. 1).

При введении метформина крысам, получавшим пищу с высоким содержанием жиров, концентрация глюкозы снижалась с 17,3 до 12,2 ммоль/л ($p < 0,05$), содержание гликированного гемоглобина статистически значимо не изменялось. Росиглитазон в этом эксперименте не изменял концентрацию глюкозы в крови крыс натошак, снижал уровень гликированного гемоглобина с 7,5 до 6,6% ($p < 0,05$).

При кормлении экспериментальных животных пищей с содержанием жиров 8% метформин снижал уровень глюкозы с 17,1 до 6,3 ммоль/л, росиглитазон – с 12,9 до 7,0 ммоль/л. Оба синтетических сахароснижающих средства уменьшали концентрацию гликированного гемоглобина – с 7,3%–7,7% до 6,2%–6,8% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика, галегы лекарственной, метформина и росиглитазона на концентрацию глюкозы и гликированного гемоглобина в крови при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]
Table 1. The effect of extracts of nettle, burdock, dandelion, and Galega officinalis, metformin, and rosiglitazone on blood concentration of glucose and glycated hemoglobin in a model of diabetes mellitus [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель Parameter	Модель СД Model of diabetes mellitus											
	экстракт крапивы на фоне nettle extract on the background		экстракт лопуха на фоне burdock extract on the background		экстракт галегы на фоне galega extract on the background		экстракт одуванчика на фоне dandelion extract on the background		метформин на фоне metformin on the background		росиглитазон на фоне rosiglitazone on the background	
	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diets	обычного пищевого рациона a normal diet	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet	Дiets с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычного пищевого рациона a normal diet
обычная пищевая рация без введения препаратов a normal diet without the introduc- tion of drugs	20,1 (16,2–22,1)	20,3 (12,6–21,6)	16,3 (16,1–18,4)	16,9 (16,9–19,8)	15,4 (10,0–22,1)	15,0 (8,5–16,7)	15,6 (10,2–16,4)	14,7 (11,3–16,7)	17,3 (14,1–19,9)	17,1 (11,1–18,2)	12,4 (11,9–14,2)	12,9 (12,2–14,3)
До введения экстрак- тов, метформина и росиглитазона Before the introduction of extracts, metformin and rosiglitazone	15,3 (9,1–17,4) ¹	6,4 (4,2–7,7) ¹	12,8 (11,6–12,9) ¹	14,3 (9,4–17,6)	17,3 (10,2–25,9)	6,3 (5,0–10,1) ¹	16,1 (11,3–18,0)	7,4 (5,4–13,2) ¹	12,2 (8,2–17,2) ¹	6,3 (4,4–15,0) ¹	12,2 (6,7–14,0)	7,0 (5,3–10,1) ¹
В конце эксперимента At the end of the exper- iment	8,6 (8,2–8,7)	8,0 (7,7–8,1)	7,2 (7,2–7,8)	8,0 (7,9–8,7)	8,1 (7,2–9,3)	8,4 (8,0–8,9)	7,8 (7,5–8,0)	8,0 (7,8–11,9)	7,8 (7,4–8,5)	7,7 (7,1–7,8)	7,5 (6,7–8,7)	7,3 (7,0–8,6)
До введения экстрак- тов, метформина и росиглитазона Before the introduction of extracts, metformin and rosiglitazone	7,6 (7,1–7,9) ¹	7,3 (7,2–7,3) ¹	6,0 (5,9–7,0) ¹	6,4 (5,9–6,9) ¹	8,1 (6,9–8,5)	7,4 (6,9–7,6) ¹	6,4 (5,8–7,0) ¹	6,1 (5,6–6,8) ¹	7,6 (7,4–7,8)	6,8 (5,9–7,5) ¹	6,6 (5,4–6,7) ¹	6,2 (6,0–6,6) ¹
В конце эксперимента At the end of the experiment	7,9 (7,2–8,4)	7,9 (7,0–8,5)	7,7 (7,0–8,5)	7,9 (7,9–8,7)	8,1 (7,2–9,3)	8,4 (8,0–8,9)	7,8 (7,5–8,0)	8,0 (7,8–11,9)	7,8 (7,4–8,5)	7,7 (7,1–7,8)	7,5 (6,7–8,7)	7,3 (7,0–8,6)
Гликированный гемоглобин % Glycated hemoglobin, %	7,9 (7,2–8,4)	7,3 (7,2–7,3) ¹	6,0 (5,9–7,0) ¹	6,4 (5,9–6,9) ¹	8,1 (6,9–8,5)	7,4 (6,9–7,6) ¹	6,4 (5,8–7,0) ¹	6,1 (5,6–6,8) ¹	7,6 (7,4–7,8)	6,8 (5,9–7,5) ¹	6,6 (5,4–6,7) ¹	6,2 (6,0–6,6) ¹
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	17,4 (16,9–20,6)	20,3 (12,6–21,6)	16,3 (16,1–18,4)	16,9 (16,9–19,8)	15,4 (10,0–22,1)	15,0 (8,5–16,7)	15,6 (10,2–16,4)	14,7 (11,3–16,7)	17,3 (14,1–19,9)	17,1 (11,1–18,2)	12,4 (11,9–14,2)	12,9 (12,2–14,3)

¹p < 0,05 по сравнению с показателем до введения экстрактов растений, метформина и росиглитазона.

Таблица 2. Влияние экстрактов крапивы, лопуха, одуванчика, галеги лекарственной, метформина и росиглитазона на концентрацию триглицеридов, холестерина ЛПВП и метабolic index при модели сахарного диабета [Me (Q₁–Q₃)]
Table 2. The effect of extracts of nettle, burdock, dandelion, galega officinalis, metformin and rosiglitazone on the concentration of triglycerides, HDL cholesterol and metabolic index [Me (Q₁–Q₃)]

Показатель Parameter	Интakтные животные Intact animals	Модель СД Model of diabetes mellitus												
		Модель СД (контроль) Model of diabetes mellitus (control)		экстракт крапивы nettle extract on the background		экстракт лопуха на фоне burdock extract on the background		экстракт галеги galega extract on the background		экстракт одуванчика dandelion extract on the background		метформин metformin on the background		росиглитазон rosiglitazone on the background
		обычная пищевая рацион без введения препаратов a normal diet without the introduction of drugs	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet	обычная пищевая рацион normal diet	диеты с высоким содержанием жиров high-fat diet
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,7 (0,4–1,2)	5,8 (3,2–10,9) ¹	1,0 (0,4–1,4) ²	0,6 (0,4–0,8) ²	1,5 (1,0–2,0) ^{1,2}	1,0 (0,4–1,6) ²	0,3 (0,2–1,8) ²	0,8 (0,7–1,1) ²	0,6 (0,5–0,7) ²	1,0 (0,4–1,6) ²	1,1 (0,8–1,4) ²	1,2 (0,5–2,1) ²	0,5 (0,4–0,6) ²	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	0,5 (0,5–1,0)	0,7 (0,5–1,2)	1,2 (1,0–1,2) ¹	0,5 (0,4–1,0)	0,9 (0,8–1,1)	0,9 (0,6–0,9)	0,9 (0,6–1,7) ¹	1,2 (1,1–1,3) ¹	1,6 (1,2–1,7) ¹	1,1 (1,0–1,4) ¹	1,1 (0,8–1,5) ¹	1,2 (1,0–1,7) ¹	1,1 (0,8–1,3) ¹	
Метабolic index	2,2 (1,6–4,1)	56,2 (22,5–193,6) ¹	19,7 (9,4–22,0)	2,2 (1,5–3,0) ²	18,2 (13,1–25,1)	27,0 (3,8–27,6)	4,4 (1,3–52,4)	5,3 (3,4–6,6) ²	8,2 (4,3–10,6) ²	6,1 (4,1–15,6)	5,6 (4,6–9,0) ^{1,2}	14,8 (2,9–17,4)	4,3 (2,9–5,1) ²	

p < 0,05 по сравнению с показателем: ¹интактных животных; ²при модели сахарного диабета.
p < 0,05 compared to the indicator: ¹intact animals; ²in the model of diabetes mellitus.

Крыс контрольной группы кормили пищей с содержанием жиров 8%, лекарственные средства животным этой группы не вводили. Показатели углеводного обмена у этих животных изменялись: концентрация глюкозы в крови уменьшалась с 17,4 до 12,9 ммоль/л ($p < 0,05$). Однако уровень гликированного гемоглобина оставался неизменным.

При модели СД, вызванном стрептозотоцином, и инсулинорезистентности концентрация ТГ в плазме увеличивалась в 8,3 раза, концентрация ХС ЛПВП возрастала незначительно ($p = 0,8$). При введении экстрактов растений и референтных препаратов концентрация в плазме ТГ изменялись в сторону нормы, с 5,8 ммоль/л до 0,3–1,2 ммоль/л, независимо от режима питания. Концентрация ХС ЛПВП повышалась в 2,2–3,2 раза у животных получавших при обоих вариантах диеты экстракты галеги, одуванчика, метформин или росиглитазон по сравнению с концентрацией у интактных крыс. При введении экстракта крапивы концентрация ХС ЛПВП увеличивалась лишь у крыс, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров ($p < 0,05$). Экстракт лопуха не изменял концентрацию ХС ЛПВП у животных при обоих режимах питания. Содержание ХС ЛПВП у животных, получавших обычный пищевой рацион без фармакотерапии, оставалось таким же, как у крыс при модели СД (табл. 2).

Все исследованные экстракты растений (исключая экстракт галеги, примененный на фоне диеты с высоким содержанием жиров) не слабее метформина и росиглитазона улучшают показатели углеводного и липидного обмена при экспериментальном СД, индуцированном введением стрептозотоцина.

У животных с экспериментальным СД МИ увеличивался в 25,5 раза. После терапии экстрактом крапивы у крыс, получавших корм с содержанием жиров 8%, МИ не отличается от показателя интактных животных. У животных, получавших экстракт галеги, метформин и росиглитазон в сочетании с обычным пищевым рационом, МИ изменяется в сторону нормы, до 4,3–5,6.

Экстракт одуванчика нормализовал МИ у крыс, продолжавших получать диету, обогащенную жирами ($p < 0,05$). МИ у крыс контрольной группы оставался повышенным (табл. 2). При введении метформина животным, получавшим корм с содержанием жиров 30%, экстракта одуванчика – крысам при кормлении пищей с содержанием жиров 8% отмечена тенденция к снижению МИ ($p = 0,06$ и $p = 0,07$ соответственно).

Способность ослаблять инсулинорезистентность может быть обусловлена эффектами химических компонентов лекарственных растений: флавоноидов и микроэлементов (табл. 3).

Основные метаболические эффекты инсулина, в том числе его стимулирующее влияние на поглощение глюкозы клетками-мишенями, реализуются при помощи фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)–Akt/PKB сигнального пути. Соединения ванадия обратимо или необратимо ингибируют негативный регулятор передачи сигнала рецептора инсулина – протеинтирозинфосфатазу 1В (PTP1B). Этот фермент, дефосфорилируя рецептор инсулина и субстрат рецептора инсулина, подавляет передачу сигналов инсулина и провоцирует развитие инсулинорезистентности [12, 13].

Таблица 3. Содержание химических компонентов в сухих водных экстрактах листьев крапивы двудомной, галеги лекарственной, корней лопуха большого и одуванчика лекарственного ($M \pm m$)

Table 3. The content of chemical components in dry aqueous extracts of leaves of nettle dioecious, galega officinalis, roots of burdock and dandelion officinalis ($M \pm m$)

Экстракт крапивы Nettle extract	Экстракт лопуха Burdock extract	Экстракт галеги Galega officinalis extract	Экстракт одуванчика Dandelion extract
Флавоноиды, % Flavonoids, %			
1,7 ± 0,3	3,2 ± 0,8	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,4
Ванадий, мг/г Vanadium, mg/g			
0,89 ± 0,06	0,13 ± 0,02	0,91 ± 0,12	0,34 ± 0,04

Флавоноиды, выделенные из метанольного экстракта надземных частей *Dodonaea viscosa*, используемого в традиционной медицине Южной Азии в качестве противодиабетического средства, в исследованиях *in vitro* обратимо, дозозависимо ингибировали активность PTP1B [14]. Водно-спиртовой экстракт листьев *Dodonaea viscosa* увеличивал гипогликемическое действие экзогенного инсулина у кроликов с аллоксановым диабетом [15]. Флавоноид понгамол из плодов *Pongamia pinnata* оказывает выраженное гипогликемическое действие у крыс при диабете, вызванном введением стрептозотоцина и у мышей линии *db/db*, *in vitro* значительно снижает активность PTP1B [16].

Облегчает передачу сигналов рецептора инсулина сиртуин 1 (SIRT1). Сиртуины (silencer information regulator) – семейство высококонсервативных НАД⁺-зависимых дегидрогеназ. Снижение экспрессии и/или активности сиртуинов коррелирует с развитием СД 2 типа [17]. Флавоноид кверцетин улучшает чувствительность к инсулину у мышей *db/db*, повышая экспрессию SIRT1 [18]. Кверцетин увеличивает активность SIRT1 в пять раз. Кроме того, кверцетин оказывает мягкое стимулирующее действие на SIRT6 [19]. SIRT6 играет важную роль в поддержании нормального гомеостаза глюкозы [20].

Выводы

При экспериментальном сахарном диабете, вызванном у крыс введением стрептозотоцина в сочетании с обогащенным жирами кормом, водные экстракты крапивы двудомной (100 мг/кг), галеги лекарственной (350 мг/кг), корней лопуха большого (25 мг/кг) и одуванчика лекарственного (100 мг/кг) при введении в течение 10 дней в такой же степени, как метформин и росиглитазон, уменьшают в крови уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, повышают концентрацию холестерина ЛВП.

Экстракты крапивы и галеги, подобно метформину и росиглитазону, ослабляют инсулинорезистентность у животных при питании кормом с низким содержанием жиров, экстракт одуванчика лекарственного – у животных, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров.

Литература

1. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(2):43–49. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.548.
2. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом второго типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. DOI: 10.14341/DM9570.
3. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005:832.
4. Zhang M., Lv X., Li J., Xu Z., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp. Diabetes Res*. 2008;2008:704045. DOI: 10.1155/2008/704045.
5. Kawamori D., Kurpad A.J., Hu J., Liew C.W., Shih J.L., Ford E.L. et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab*. 2009;9(4):350–361. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.007.
6. Rao R.P., Singh A., Jain A.K., Srinivasan B.P. Dual therapy of rosiglitazone/pioglitazone with glimepiride on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes rats. *J. Biomed. Res*. 2011;25(6):411–417. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60054-7.
7. El-Bassossy H.M., Abo-Warda S.M., Fahmy A. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ stimulant, abrogates diabetes-evoked hypertension by rectifying abnormalities in vascular reactivity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2012; 39(8):643–649. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05724.x.
8. Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н. Гиполипидемическое действие экстрактов лекарственных растений при экспериментальном сахарном диабете. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(3):40–44. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-40-44.
9. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И., Буркова В.Н. Влияние экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов при экспериментальном сахарном диабете. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(4):98–102.
10. Ройтберг Г.Е., Дорosh Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):264–274.
11. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной фармакологии. Казань: Медицина; 2006:373.
12. Горбунов Е.А., Бригадирова А.А., Качаева Е.В., Путиловский М.А., Тарасов С.А. Перспективные фармакологические мишени для лечения заболеваний, сопряженных с дефектом сигнального пути рецептора инсулина. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):36–43.
13. Behl T., Gupta A., Sehgal A., Albarrati A., Albratty M., Meraya A.M. et al. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2022;153:113405. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113405.
14. Uddin Z., Song Y.H., Ulla M., Li Z., Kim J.Y., Park K.H. Isolation and characterization of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory polyphenolic compounds from *Dodonaea viscosa* and their kinetic analysis. *Front. Chem*. 2018;6(40):1–10. DOI: 10.3389/fchem.2018.00040.
15. Akhtar M.S., Ahmed M., Gulzar K., Adnan H. Hypoglycaemic activity of *Dodonaea viscosa* leaves normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetologia Croatica*. 2011;40(3):71–79.
16. Tamrakar A.K., Yadav P.P., Tiwari P., Maurya R., Srivastava A.K. Identification of pongamol and karanjin as lead compounds with antihyperglycemic activity from *Pongamia pinnata* fruits. *J. Ethnopharmacol*. 2008;118(3):435–439. DOI: 10.1016/j.jep.2008.05.008.
17. Belete T.M. A Recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. *J. Exp. Pharmacol*. 2020;12:1–15. DOI: 10.2147/JEP.S226113.
18. Hu T., Shi J.J., Fang J., Wang Q., Chen Y.B., Zhang S.J. Quercetin ameliorates diabetic encephalopathy through SIRT1/ER stress pathway in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7015–7029. DOI: 10.18632/aging.103059.
19. Curry A.M., White D.S., Donu D., Cen Y. Human sirtuin regulators: The "Success" stories. *Front. Physiol*. 2021;12:752117. DOI: 10.3389/fphys.2021.752117.
20. Huynh F.K., Hershberger K.A., Hirschey M.D. Targeting sirtuins for the treatment of diabetes. *Diabetes Manag. (Lond.)*. 2013;3(3):245–257. DOI: 10.2217/dmt.13.6.

References

1. Spasov A.A., Petrov V.I., Cheplyaeva N.I., Lenskaya K.V. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(2):43–49. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i2.548.
2. Salukhov V.V., Khalimov Yu.Sh., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: Review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9570.
3. Habriev R.U. Guideline for experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina; 2005:832. (In Russ.).
4. Zhang M., Lv X., Li J., Xu Z., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp. Diabetes Res*. 2008;2008:704045. DOI: 10.1155/2008/704045.
5. Kawamori D., Kurpad A.J., Hu J., Liew C.W., Shih J.L., Ford E.L. et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab*. 2009;9(4):350–361. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.007.
6. Rao R.P., Singh A., Jain A.K., Srinivasan B.P. Dual therapy of rosiglitazone/pioglitazone with glimepiride on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes rats. *J. Biomed. Res*. 2011;25(6):411–417. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60054-7.
7. El-Bassossy H.M., Abo-Warda S.M., Fahmy A. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ stimulant, abrogates diabetes-evoked hypertension by rectifying abnormalities in vascular reactivity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2012;39(8):643–649. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2012.05724.x.
8. Vengerovskii A.I., Yakimova T.V., Nasanova O.N. Hypolipidemic action of nettle and burdock herbal extracts in experimental diabetes mellitus. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(3):40–44. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-3-40-44.
9. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Vengerovskii A.I., Burkova V.N. Influence of Galega extracts on lipids metabolism in experimental diabetes mellitus. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4):98–102. (In Russ.).
10. Rojtbberg G.E., Dorosh Zh.V., Sharhun O.O., Ushakova T.I., Trubino E.A. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):264–274. (In Russ.).
11. Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental pharmacology. Kazan: Meditsina; 2006:374. (In Russ.).
12. Gorbunov E.A., Brigadirova A.A., Kachaeva E.V., Putilovskii M.A., Tarasov S.A. Promising pharmacological targets for the treatment of the diseases associated with the impaired insulin receptor signaling pathway. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):36–43. (In Russ.).
13. Behl T., Gupta A., Sehgal A., Albarrati A., Albratty M., Meraya A.M. et al. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2022;153:113405. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113405.
14. Uddin Z., Song Y.H., Ulla M., Li Z., Kim J.Y., Park K.H. Isolation and characterization of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory polyphenolic compounds from *Dodonaea viscosa* and their kinetic analysis. *Front. Chem*. 2018;6(40):1–10. DOI: 10.3389/fchem.2018.00040.
15. Akhtar M.S., Ahmed M., Gulzar K., Adnan H. Hypoglycaemic activity of *Dodonaea viscosa* leaves normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetologia Croatica*. 2011;40(3):71–79.
16. Tamrakar A.K., Yadav P.P., Tiwari P., Maurya R., Srivastava A.K. Identification of pongamol and karanjin as lead compounds with antihyperglycemic activity from *Pongamia pinnata* fruits. *J. Ethnopharmacol*. 2008;118(3):435–439. DOI: 10.1016/j.jep.2008.05.008.
17. Belete T.M. A Recent achievement in the discovery and development of novel targets for the treatment of type-2 diabetes mellitus. *J. Exp. Pharmacol*. 2020;12:1–15. DOI: 10.2147/JEP.S226113.
18. Hu T., Shi J.J., Fang J., Wang Q., Chen Y.B., Zhang S.J. Quercetin ameliorates diabetic encephalopathy through SIRT1/ER stress pathway in db/db mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7015–7029. DOI: 10.18632/aging.103059.
19. Curry A.M., White D.S., Donu D., Cen Y. Human sirtuin regulators: The "Success" stories. *Front. Physiol*. 2021;12:752117. DOI: 10.3389/fphys.2021.752117.
20. Huynh F.K., Hershberger K.A., Hirschey M.D. Targeting sirtuins for the treatment of diabetes. *Diabetes Manag. (Lond.)*. 2013;3(3):245–257. DOI: 10.2217/dmt.13.6.

Информация о вкладе авторов

Венгеровский А.И., Якимова Т.В. – разработка концепции статьи, проверка и правка рабочей версии статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Дымбрылова О.Н. – выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация полученных данных, работа с литературой, написание рабочей версии и оформление статьи.

Сведения об авторах

Дымбрылова Очирма Насаковна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3330-660X.

E-mail: o.nasanova@mail.ru.

Якимова Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0530-8656.

E-mail: t-yakimova@inbox.ru.

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5094-3742.

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

 **Дымбрылова Очирма Насаковна**, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Information on author contributions

Vengerovskii A.I. and Yakimova T.V. – development of study concept, manuscript revision, editing the draft of the article, and final approval of the manuscript for publication.

Dymbrylova O.N. – analysis and interpretation of obtained data, work with literature, and writing the draft of the manuscript.

Information about the authors

Ochirma N. Dymbrylova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3330-660X.

E-mail: o.nasanova@mail.ru.

Tatyana V. Yakimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0530-8656.

E-mail: t-yakimova@inbox.ru.

Aleksandr I. Vengerovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5094-3742.

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

 **Dymbrylova Ochirma N.**, e-mail: o.nasanova@mail.ru.

Received July 31, 2022

Поступила: 31.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-136-143>
УДК: 616.12-008.313.2-07-08-039.71:616.831-005.1-06

Прагматический подход к выявлению фибрилляции предсердий, определение программы вторичной профилактики у пациентки с эмболическим криптогенным инсультом: представление клинического случая с учетом современного состояния проблемы

С.А. Мехряков¹, Л.И. Сыромятникова^{1,2}, А.А. Кулеш^{1,2}

¹ Городская клиническая больница № 4,
614107, Российская Федерация, Пермь, ул. Ким, 2

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Представлен клинический пример использования диагностического алгоритма выявления критериев предсердной кардиопатии (ПК) у пациентки с криптогенным инсультом (КИ), что определило необходимость выполнения продленного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), обнаружения субклинической фибрилляции предсердий (ФП) и последующего коллегиального установления показаний для инициации антикоагулянтной терапии с учетом высокого риска повторного инсульта.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, криптогенный инсульт, предсердная кардиопатия, антикоагулянтная терапия.
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:	Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Кулеш А.А. Прагматический подход к выявлению фибрилляции предсердий, определение программы вторичной профилактики у пациентки с эмболическим криптогенным инсультом: представление клинического случая с учетом современного состояния проблемы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):136–143. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-136-1 .

✉ Сыромятникова Людмила Илариевна, e-mail: ilarievna@gmail.com.

A pragmatic approach to detection of atrial fibrillation and choice of a secondary prevention program in a patient with cryptogenic embolic stroke: Presentation of a clinical case taking into account the current state of the problem

Sergey A. Mekhryakov¹, Liudmila I. Syromyatnikova^{1,2}, Alexey A. Kulesh^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 4,
2, Kim str., Perm, 614107, Russian Federation

² Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

The article presents a clinical example of using the diagnostic algorithm for identifying the criteria for atrial cardiopathy in a patient with cryptogenic stroke. This clinical case required prolonged ECG monitoring, detection of subclinical atrial fibrillation, and subsequent collegial establishment of indications for initiation of anticoagulant therapy taking into account the high risk of recurrent stroke.

Keywords:	atrial fibrillation, cryptogenic stroke, atrial cardiopathy, anticoagulation.
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:	Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Kulesh A.A. A pragmatic approach to detection of atrial fibrillation and choice of a secondary prevention program in a patient with cryptogenic embolic stroke: Presentation of a clinical case taking into account the current state of the problem. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):136–143. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-136-143 .

Введение

Своевременная диагностика фибрилляции предсердий (ФП) является краеугольным камнем как первичной, так и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ). Понимание феномена предсердной кардиопатии (ПК) как причины тромбообразования в левом предсердии (ЛП), предтечи клинической манифестации ФП, определяет необходимость активного поиска субклинической ФП у пациентов с криптогенным инсультом (КИ) для своевременного начала терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) [1]. Ожидается, что частота выявления ФП прямо пропорциональна продолжительности мониторинга. Так, в исследовании M. Grond и соавт. [2] у пациентов с ИИ продемонстрировано преимущество диагностической чувствительности 3-суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) над 24-часовым (4,3 против 2,6%), при 7-дневном – 5,8% [3]. В метаанализе 2019 г. [4], посвященном изучению выявляемости ФП при использовании имплантируемых устройств кардиомониторинга, выявлено, что при продолжительности мониторинга менее полугодика частота регистрации ФП составила 5%, при длительности скрининга свыше 2 лет – 34%. Насет ли столь длительный мониторинг, выполнение которого требует значительных ресурсов, значительную клиническую пользу? Анализ рандомизированных клинических исследований CRYSTAL-AF [5] и FIND-AF [6] показал, что

проведение пролонгированного кардиомониторинга ассоциировано с более частым назначением антикоагулянтов, а также с меньшей частотой повторных инсультов [4]. Однако в рутинной клинической практике единственным доступным методом пролонгированного кардиомониторинга остается 72-часовое ХМ-ЭКГ с частотой выявляемости скрытой ФП при его использовании не более 5% [2].

Очевидным становится вопрос использования дополнительных маркеров, позволяющих кардиологу таргетно назначать трехсуточный ЭКГ-мониторинг у пациента с КИ. Представляется целесообразным использование маркеров ПК для определения модели пациента со скрытой ФП. К таким маркерам относятся: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, вариабельность зубца Р в отведении V₁, увеличение размеров ЛП, феномен спонтанного эхоконтрастирования в полости и ушке ЛП, снижение скорости изгнания из ушка ЛП по данным эхокардиографии, фиброз ЛП при магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также уровень про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа [7–10].

Клинический пример

Согласно данным проведенных наблюдений, в 33% этиология ИИ по критериям TOAST остается неизвестной, при этом эмболический КИ определяется у 6,2%

пациентов [10]. Пациентам с КИ проводится развернутое обследование, а именно дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой (пациентам в возрасте до 65 лет), 24-часовое ХМ-ЭКГ, магнитно-резонансная ангиография, компьютерная (КТ) ангиография или селективная дигитальная ангиография с оценкой проходимости экстра- и интракраниальных артерий. На основании проведенного обследования формируется подгруппа пациентов с признаками ПК, высокой вероятностью наличия ФП, которым требуется продленное ХМ-ЭКГ для установления показаний к назначению полнодозовой терапии ОАК с целью вторичной профилактики инсульта.

В данном клиническом примере продемонстрирована целесообразность таргетного назначения пролонгированного 72-часового ХМ-ЭКГ для выявления скрытой ФП у пациентки с КИ и эхокардиографическими признаками ПК и последующего «раннего» назначения ОАК на основании установленного высокого риска повторного ИИ.

В неврологическое отделение Регионального сосудистого центра с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) доставлена пациентка 79 лет. Накануне вечером она общалась с дочерью по телефону, каких-либо жалоб не предъявляла. Утром следующего дня появились нарушения речи при отсутствии двигательного дефицита, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает гипертонической болезнью, принимает антигипертензивные препараты.

В неврологическом статусе при поступлении отмечалась умеренная сенсомоторная афазия; результат шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) составил 9 баллов. Незамедлительно выполнена КТ головного мозга, по результатам которой выявлен инфаркт правой височной доли с геморрагической трансформацией (ГТ) 1 типа (рис. 1 А–В). Так как время от развития симптомов было достоверно неизвестно, а по КТ сформировался указанный очаг с ГТ, реперфузионная терапия не проводилась.

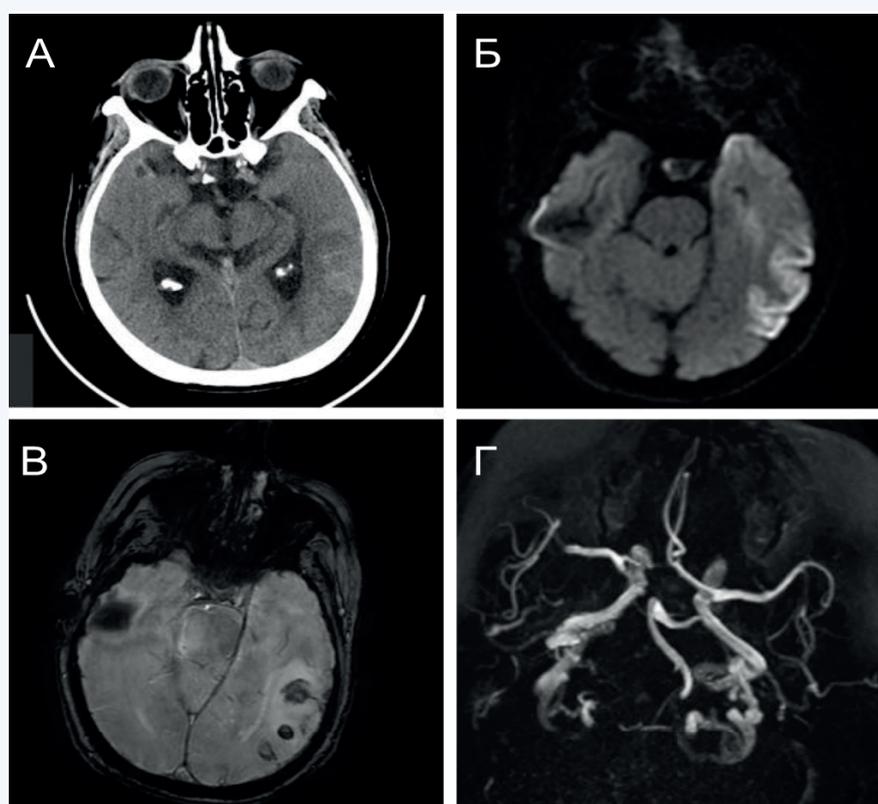


Рис. 1. Результаты нейровизуализации. А – КТ головного мозга, геморрагический инфаркт левой височной доли, Б – MPT DWI – ограничение диффузии в левой височной доле, соответствующее острому инфаркту, В – MPT SWI – геморрагическая трансформация инфаркта, Г – MPT 3D-TOF – магистральные артерии головного мозга проходимы

Fig. 1. Neuroimaging results. A – brain computed tomography scan with signs of hemorrhagic infarction of the left temporal lobe, Б – diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showing restricted diffusion in the left temporal lobe corresponding to an acute infarction, В – susceptibility weighted imaging with the signs of hemorrhagic transformation of infarction, Г – three-dimensional time-of-flight MRI demonstrating patent major cerebral arteries

Иницирован поиск причины развития инсульта, на основании которого рутинная ЭКГ не зарегистрировала специфических изменений, по данным дуплексного сканирования БЦА зафиксированы признаки нестенозирующего атеросклероза без признаков нестабильности бляшек. Проведенная ТТЭхоКГ не выявила источников кардиоэм-

болии, фракция выброса оценена как удовлетворительная (65% по методу Simpson), линейные размеры камер сердца соответствовали критериям нормы. Однако при прицельном изучении ЛП зарегистрировано увеличение индекса объема ЛП (ИОЛП) до 36 мл/м² (при критериях нормы до 34 мл/м²). В связи с этим дополнительно рас-

считаны показатели, позволяющие оценить функцию ЛП LAEF и LAFI, значения которых составили 50% и 0,27 ед. соответственно, что указывало на некоторое снижение функциональной способности ЛП [11]. По данным первичного 17-часового ХМ-ЭКГ регистрировался синусовый ритм, наджелудочковая экстрасистолия в количестве 248, в том числе групповые и парные, а также 4 эпизода наджелудочкового ускоренного ритма. В связи с выявлением эхокардиографических признаков ПК целесообразным представлялось проведение продленного 72-часового ХМ-ЭКГ, которое, несмотря на отсутствие зарегистрированных эпизодов ФП, позволило зафиксировать 61 эпизод ускоренного наджелудочкового ритма с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 108 ударов в минуту, а также 6 пароксизмов наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 156 ударов в минуту с общей продолжительностью (время аритмии) за период мониторинга, не превышающего 10 мин. На 4-е сут проведена МРТ головного мозга, результат которой подтвердил данные КТ. Магистральные артерии головного мозга, по данным МРТ-ангиографии, были проходимы (рис. 1 Г), таким образом, на основании дополнительного обследования установлен диагноз эмболического криптогенного инсульта (ЭКИ).

К моменту завершения первого этапа реабилитации состояние пациентки улучшилось, однако сохраня-

лась умеренная акустико-мнестическая афазия с амнестическим компонентом, результат NIHSS составил 1 балл, по модифицированной шкале Ренкина (mRS) – 1 балл. С целью вторичной профилактики ИИ назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки, аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, а также антигипертензивная терапия. На 16-й день от момента заболевания с учетом наличия реабилитационного потенциала, 2 баллов по шкале реабилитационного маршрута, пациентка направлена в отделение медицинской реабилитации.

Первоначальные данные ХМ-ЭКГ не позволили выявить ФП, однако сохранение подозрения на ее наличие определило целесообразность проведения повторного 72-часового ХМ-ЭКГ, по результатам которого зафиксирована преимущественно дневная предсердная эктопическая активность в виде предсердной экстрасистолии в количестве 284 комплексов, 68 наджелудочковых эпизодов ускоренного ритма, а также пароксизм ФП длительностью 6 с (рис. 2) при суммарном бремени предсердной аритмии за 72 ч – 9,5 мин. Важно отметить, что расчетный риск повторного инсульта по шкале CHA2DS2-VASc у пациентки был очень высоким и составил 6 баллов (артериальная гипертензия, перенесенный ИИ, возраст более 75 лет, женский пол).



Рис. 2. Пароксизм фибрилляции предсердий, зарегистрированный у пациентки при повторном 72-часовом холтеровском мониторинге электрокардиограммы

Fig. 2. Paroxysm of atrial fibrillation recorded in a patient during repeated 72-hour Holter ECG monitoring

Обсуждение

Проведение углубленного ультразвукового исследования сердца с расчетом ИОЛП, LAEF и LAFI у пациентки с КИ и кардиоэмболическим нейровизуализационным паттерном определило необходимость продленного мо-

нитирования ЭКГ, что позволило зарегистрировать субклиническую ФП. Современное понимание ПК патогенетического субстрата для тромбообразования и эмболии (рис. 3), маркерами которой являются предсердные пароксизмы высокой частоты/субклиническая ФП, ультразвуковые параметры, отражающие дисфункцию

ЛП в сочетании с высоким риском повторного инсульта по шкале CHA2DS2-VASc, определили коллегиальное клиническое решение о необходимости начала антикоагулянтной терапии. Сочетание выявленных ЭКГ и ультразвуковых маркеров ПК с нейровизуализационным паттерном, характерным для кардиоэмболического ИИ,

определило снятие диагноза КИ, установление кардиоэмболического подтипа ИИ. Пересмотрена программа вторичной профилактики в аспекте антитромботической терапии, на основании решения консилиума отменен антиагрегант, с учетом высокого риска тромбоемболических событий назначен прямой ОАК.

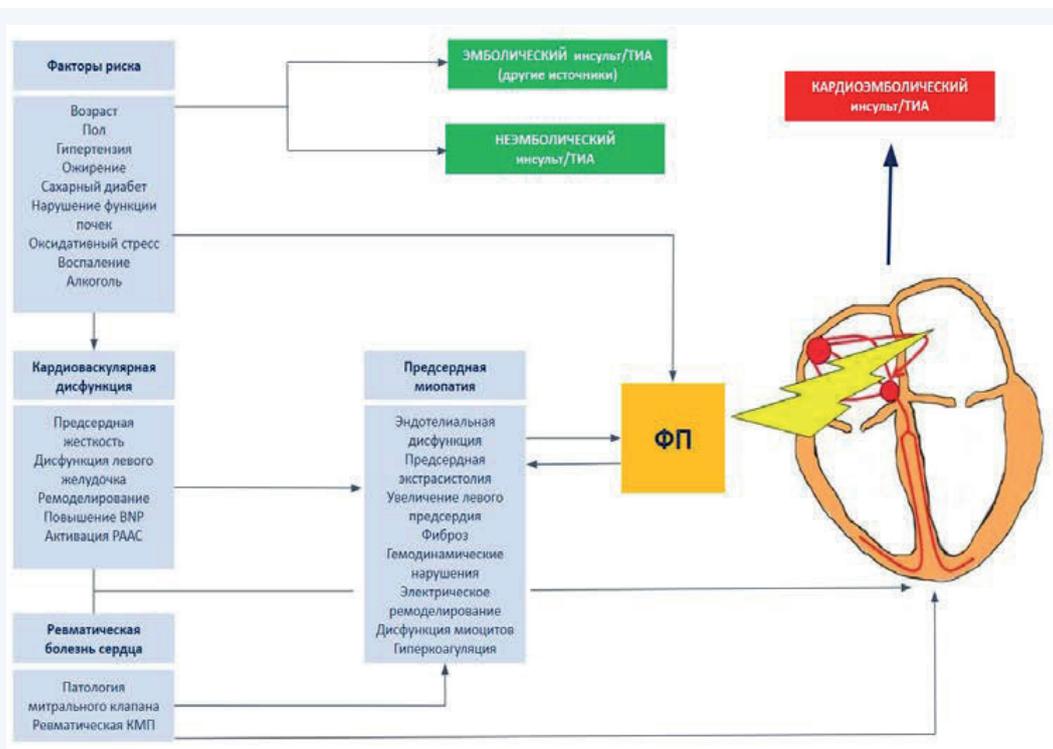


Рис. 3. Конкурирующие и синергетические механизмы предсердной кардиопатии и фибрилляции предсердий при ишемическом инсульте

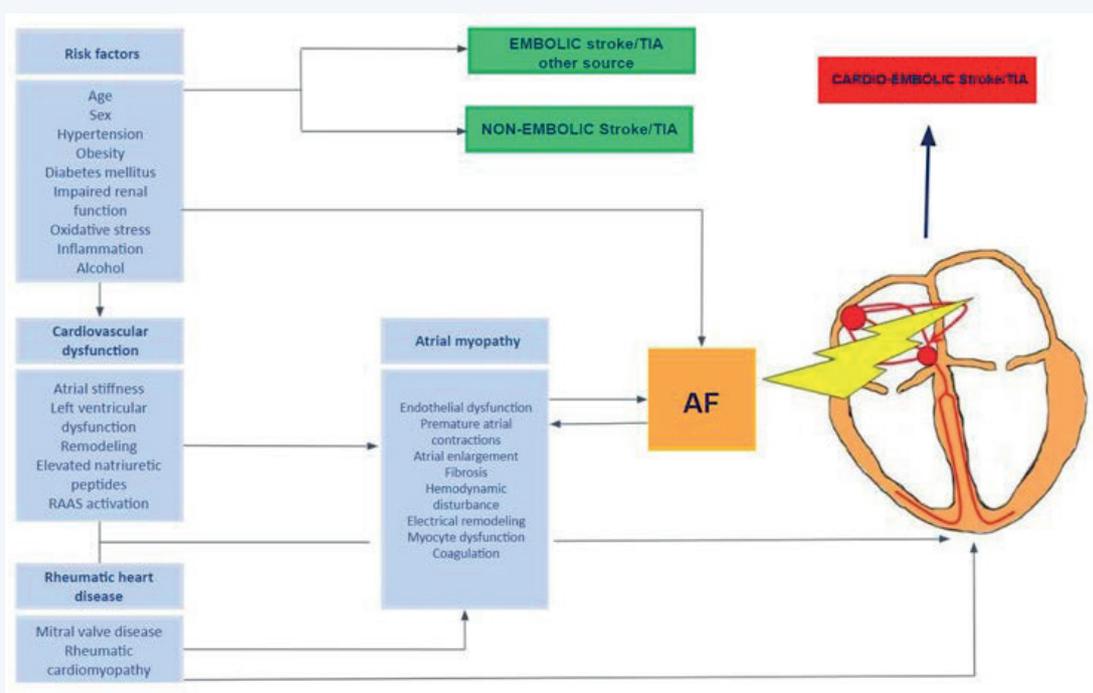


Fig. 3. Competing and synergistic mechanisms of atrial cardiopathy and atrial fibrillation in ischemic stroke

Правильность данного клинического решения подтверждена дальнейшим амбулаторным наблюдением пациентки. При выполнении повторного ХМ-ЭКГ через 6 мес. выявлены пароксизмы ФП длительностью от 10 с до 3–5 мин. Терапия прямым ОАК ривароскабаном продолжена. От интервенционного лечения ФП пациентка воздерживается, принято решение о медикаментозной стратегии контроля ритма (метопролола сукцината в сочетании с аллапинином). Возможно предположить, что стратегия «раннего назначения» ОАК в данном клиническом случае была обоснованной и своевременной, позволила предупредить повторный ИИ.

Согласно современным российским (ID:КР382/1 2020 г.) и европейским клиническим рекомендациям по ФП [1], критерием клинически подтвержденного диагноза ФП является регистрация данного нарушения ритма в течение 30 и более секунд по данным носимого монитора ЭКГ или наличие ФП во всех отведениях при записи ЭКГ покоя одноканальным электрокардиографом, что по длительности эквивалентно 30-секундному интервалу. Короткие эпизоды ФП менее 10–20 с в день не рассматриваются как клинически значимые, так как они не ассоциированы с длительными эпизодами ФП, увеличением риска ИИ или системной эмболии [12]. Однако продолжительная нагрузка эпизодами предсердного частого ритма и/или субклинической ФП (минимум 4–5 мин/ч) ассоциирована

с повышением риска клинически значимой ФП [13, 14], ИИ [13], сердечно-сосудистых осложнений [15] и сердечно-сосудистой смерти [16].

Длительное мониторирование ЭКГ основной метод диагностики субклинической ФП. Рассмотрение повышенной предсердной эктопической активности (пароксизмы наджелудочковой тахикардии, субклиническая ФП) как проявление ПК позволяет на основании эхокардиографической оценки ПК – морфологических (объем ЛП, ИОЛП) и функциональных (LAEF и LAFI) параметров ЛП определить целевую категорию для продленного мониторирования ЭКГ среди пациентов с КИ.

Наличие клинически подтвержденной ФП является показанием для оценки шкал CHA₂DS₂-VASc и HASBLED и решения вопроса о назначении ОАК. Менее продолжительные пароксизмы ФП обозначаются как субклинические, и их предикторная эмбологенная роль в настоящее время не определена. Однако подход «раннего назначения» антикоагулянтной терапии у пациентов с высокой предсердной аритмогенной активностью, субклинической ФП отражен в современных рекомендациях по ведению пациентов с ФП (рис. 4 [1]) и, с нашей точки зрения, особенно необходим к рассмотрению у пациентов с КИ с кардиоэмболическим паттерном, по данным нейровизуализации, высоким риском повторного инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc.

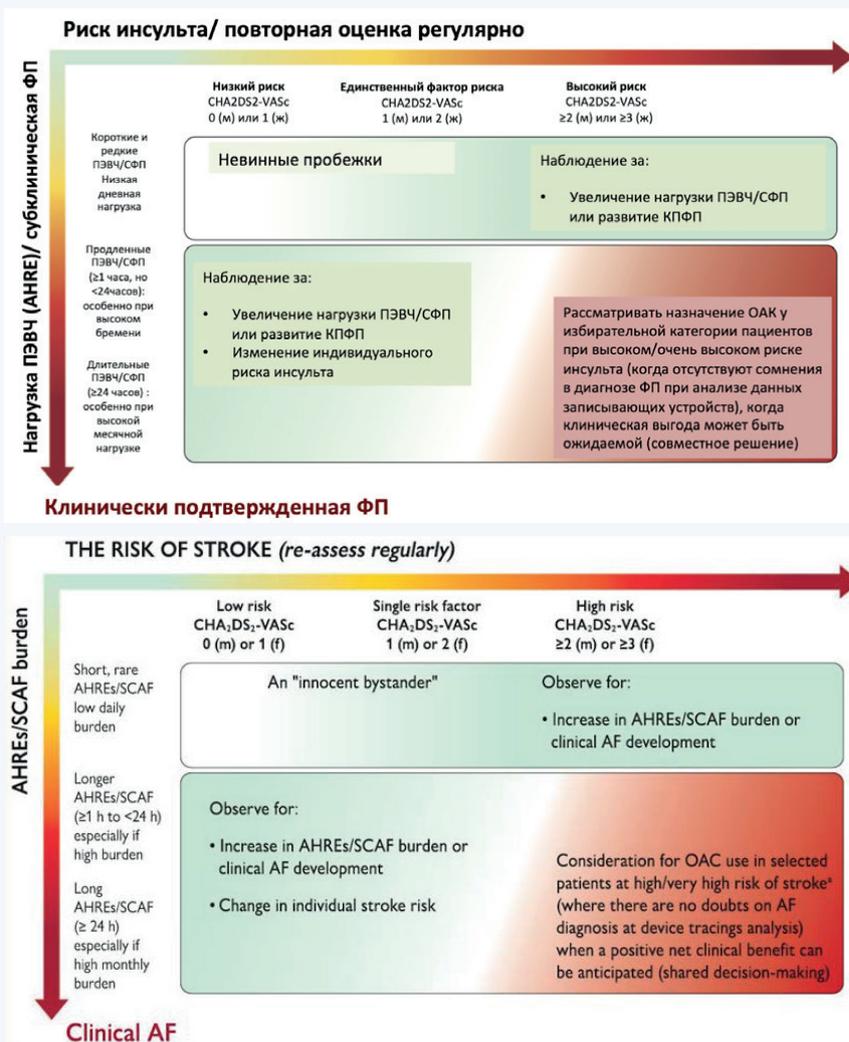


Рис. 4. Алгоритм ведения пациента с предсердными эпизодами высокой частоты и/или субклинической фибрилляцией предсердий
Примечание: КФП – клинически подтвержденная фибрилляция предсердий, ПЭВЧ – предсердный эпизод высокой частоты, ОАК – оральные антикоагулянты, СФП – субклиническая фибрилляция предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, м – мужской пол, ж – женский пол.

Fig. 4. Algorithm of management of patient with atrial high-rate episodes and/or subclinical atrial fibrillation
Note: AF – atrial fibrillation, AHRE – atrial high-rate episode, OAC – oral anticoagulant, CKD – chronic kidney disease, SCAF – subclinical atrial fibrillation, f – female, m – male.

Заклучение

Дополнительное использование эхокардиографических маркеров ПК у пациентов с КИ в рутинной практике позволяет сузить диагностический поиск, выявить подгруппу

пациентов, которым необходимо назначение пролонгированного ХМ-ЭКГ с целью обнаружения ФП и последующей коррекции мер вторичной профилактики, принятия коллегиального решения кардиолога и невролога о «раннем назначении» ОАК при высоком риске повторного ИИ.

Литература

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheart/ehaa612.
- Grond M., Jauss M., Hamann G., Stark E., Veltkamp R., Nabavi D.G. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(12):3357–3364. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
- Haeusler K.G., Kirchhof P., Heuschmann P.U., Laufs U., Busse O., Kunze C. et al. Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS): Rationale and design of a prospective randomized multicenter study. *Am. Heart J.* 2016;172:19–25. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.10.010.
- Tsigvoulis G., Katsanos A.H., Köhrmann M., Caso V., Perren F., Palaioimou L. et al. Duration of implantable cardiac monitoring and detection of atrial fibrillation in ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Stroke.* 2019;21(3):302–311. DOI: 10.5853/jos.2019.01067.
- Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(26):2478–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.
- Wachter R., Gröschel K., Gelbrich G., Hamann G.F., Kermer P., Liman J. et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (find-AF RANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):282–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- Kamel H., Bartz T.M., Elkind M.S.V., Okin P.M., Thacker E.L., Patton K. et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke.* 2018;49(4):980–986. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020059.
- Tandon K., Tirschwell D., Longstreth W.T. Jr., Smith B., Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology.* 2019;93(4):e381–e387. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007827.
- Meisel K., Yuan K., Fang Q., Bibby D., Lee R., Schiller N.B. Embolic stroke of undetermined source: A population with left atrial dysfunction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(7):1891–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.004.
- Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyanin K.V. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):33–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41.
- Kulesh A.A., Golosova Y.A., Syromyatnikova L.I., Shestakov V.V. Дополнительные клинические и инструментально-лабораторные маркеры основных патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Клиническая медицина.* 2018;96(3):240–247. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-240-247.
- Swiryn S., Orlov M.V., Benditt D.G., DiMarco J.P., Lloyd-Jones D.M., Karst E. et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation.* 2016;134(16):1130–1140. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020252.
- Mahajan R., Perera T., Elliott A.D., Twomey D.J., Kumar S., Munwar D.A. et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2018;39(16):1407–1415. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx731.
- Boriani G., Glotzer T.V., Ziegler P.D., De Melis M., Mangoni di S.S.L., Sepsi M. et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):376–383. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.007.
- Pastori D., Miyazawa K., Li Y., Szekeley O., Shahid F., Farcomeni A. et al. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(1):96–102. DOI: 10.1007/s00392-019-01493-z.
- Gonzalez M., Keating R.J., Markowitz S.M., Liu C.F., Thomas G., Ip J.E. et al. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014;11(12):2214–2221. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.019.
- Wachter R., Gröschel K., Gelbrich G., Hamann G.F., Kermer P., Liman J. et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (find-AF RANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):282–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- Kamel H., Bartz T.M., Elkind M.S.V., Okin P.M., Thacker E.L., Patton K. et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke.* 2018;49(4):980–986. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020059.
- Tandon K., Tirschwell D., Longstreth W.T. Jr., Smith B., Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology.* 2019;93(4):e381–e387. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007827.
- Meisel K., Yuan K., Fang Q., Bibby D., Lee R., Schiller N.B. Embolic stroke of undetermined source: A population with left atrial dysfunction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(7):1891–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.004.
- Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyanin K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):33–41. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41.
- Kulesh A.A., Golosova Y.A., Syromyatnikova L.I., Shestakov V.V. Additional clinical and instrumental laboratory markers of the main pathogenetic variants of ischemic stroke. *Klinicheskaya Meditsina.* 2018;96(3):240–247. (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-240-247.
- Swiryn S., Orlov M.V., Benditt D.G., DiMarco J.P., Lloyd-Jones D.M., Karst E. et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation.* 2016;134(16):1130–1140. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020252.

- rhythmias in a cardiac rhythm management device population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation*. 2016;134(16):1130–1140. DOI: 10.1161/circulationaha.115.020252.
13. Mahajan R., Perera T., Elliott A.D., Twomey D.J., Kumar S., Munwar D.A. et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2018;39(16):1407–1415. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx731.
 14. Boriani G., Glotzer T.V., Ziegler P.D., De Melis M., Mangoni di S.S.L., Sepsi M. et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):376–383. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.007.
 15. Pastori D., Miyazawa K., Li Y., Szekely O., Shahid F., Farcomeni A. et al. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(1):96–102. DOI: 10.1007/s00392-019-01493-z.
 16. Gonzalez M., Keating R.J., Markowitz S.M., Liu C.F., Thomas G., Ip J.E. et al. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2214–2221. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.019.

Информация о вкладе авторов

Кулеш А.А. предложил первоначальную концепцию исследования, в рамках которой представлен клинический случай.

Мехряков С.А. реализовал на практике обследование пациентки, сбор данных обследования на госпитальном этапе.

Анализ данных обследования и их трактовка выполнены совместно всеми авторами с учетом их специальностей: врач-ультразвуковой диагностики Мехряков С.А., врач-невролог Кулеш А.А., врач-кардиолог Сыромятникова Л.И.

Динамическое наблюдение за пациенткой осуществлено Мехряковым С.А., Сыромятниковой Л.И.

Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Кулеш А.А. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи.

Сыромятникова Л.И. осуществляла 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.

Information on author contributions

Kulesh A.A. proposed an initial research concept for presentation of a clinical case.

Mekhryakov S.A. performed clinical examination of patient and in-hospital collection of clinical data.

Examination data were analyzed and interpreted by the entire interdisciplinary author team including S. A. Mekhryakov (Ultrasound Diagnostics Doctor), A. A. Kulesh (neurologist), and L. I. Syromyatnikova (Cardiologist).

Mekhryakov S.A. and Syromyatnikova L.I. Case carried out follow-up study of patient.

Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., and Kulesh A.A. analyzed and interpreted data and wrote the first version of the manuscript.

Syromyatnikova L.I. revised the original version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 4. ORCID 0000-0001-5679-4100.

E-mail: heartolog@gmail.com.

Сыромятникова Людмила Илариевна, д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница № 4. ORCID 0000-0002-8305-1115.

E-mail: ilarijevna@gmail.com.

Кулеш Алексей Александрович, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, заведующий неврологическим отделением для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 4. ORCID 0000-0001-6061-8118.

E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

 **Сыромятникова Людмила Илариевна**, e-mail: ilarijevna@gmail.com.

Information about the authors

Sergey A. Mekhryakov, Ultrasound Doctor, Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 4. ORCID 0000-0001-5679-4100.

E-mail: heartolog@gmail.com.

Liudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Head of Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 4. ORCID 0000-0002-8305-1115.

E-mail: ilarijevna@gmail.com.

Alexey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Head of Department of Neurology for Patients with Acute Cerebrovascular Events, Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 4. ORCID 0000-0001-6061-8118.

E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

 **Liudmila I. Syromyatnikova**, e-mail: ilarijevna@gmail.com.

Received May 24, 2021

Поступила 24.05.2021

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148>
УДК 616.36-085.065.099

Лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном: описание клинического случая

Ю.Ф. Шумская^{1, 2}, Т.С. Нефедова¹, Д.А. Ахмедзянова¹, Д.С. Бакирханов¹,
Ю.А. Газизова¹, М.Г. Мнацаканян¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы 127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Аннотация

Приведен клинический случай развития острого гепатита, подтвержденного гистологическим исследованием биоптатов печени. Пациентке 24 лет в связи с дебютом рассеянного склероза проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, при контроле через 15 дней показатели печеночных ферментов в пределах нормы. При обследовании через 2 мес. в анализах крови отмечено развитие синдрома цитолиза. Исключены очевидные причины гепатита, для верификации диагноза выполнена биопсия печени, по данным которой выявлена картина острого гепатита высокой гистологической активности с развитием субмассивных некрозов. Ситуация трактована как лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном. На фоне терапии пероральным преднизолоном процесс купирован. Представленный клинический случай описывает развитие тяжелого острого гепатита после пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона у пациентки с дебютом рассеянного склероза.

Ключевые слова:	лекарственное поражение печени, метилпреднизолон, пульс-терапия, гепатотоксичность, рассеянный склероз, описание случая.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Согласие пациента:	пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.
Для цитирования:	Шумская Ю.Ф., Нефедова Т.С., Ахмедзянова Д.А., Бакирханов Д.С., Газизова Ю.А., Мнацаканян М.Г. Лекарственное поражение печени после пульс-терапии метилпреднизолоном: описание клинического случая. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):144–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148 .

Drug-induced liver injury after high-dose methylprednisolone: Clinical case

Yuliya F. Shumskaya^{1, 2}, Tamara S. Nefedova¹, Dina A. Akhmedzyanova¹,
Donier S. Bakirkhanov¹, Yuliya A. Gazizova¹, Marina G. Mnatsakanyan¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia.

² Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Department of Health, 24-1 Petrovka str., 127051, Moscow, Russia.

Шумская Юлия Федоровна, e-mail: yu.shumskaia@npscmr.ru.

Abstract

We present a clinical case of acute hepatitis confirmed by liver biopsy. A 24-year-old patient underwent pulse therapy with methylprednisolone due to the onset of multiple sclerosis. The liver enzyme values were within the normal range 15 days later. Blood tests revealed the development of cytotoxicity syndrome during an unrelated medical examination two months later. Obvious causes of hepatitis were excluded, and liver biopsy was performed to verify the diagnosis. The biopsy showed a picture of acute hepatitis with high histological activity and development of submassive necrosis. The situation was interpreted as drug-induced liver injury after pulse therapy with methylprednisolone. Oral prednisone therapy was prescribed, and the inflammation and liver injury were reverted. The presented clinical case highlights the importance of follow-up of patients receiving high doses of methylprednisolone.

Keywords:	drug-induced liver injury, methylprednisolone, pulse therapy, hepatotoxicity, multiple sclerosis, clinical case.
Conflict of interest:	the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Patient's consent:	the informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form was obtained from the patient.
For citation:	Shumskaya Y.F., Nefedova T.S., Akhmedzyanova D.A., Bakirkhanov D.S., Gazizova Y.A., Mnatsakanyan M.G. Drug-induced liver injury after high-dose methylprednisolone: Clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):144–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-144-148 .

Введение

Лекарственные поражения печени (ЛПП) – это повреждения печени, вызванные лекарственными препаратами или их метаболитами. ЛПП представляют собой наиболее частую причину развития острой печеночной недостаточности, которая может приводить к необходимости трансплантации печени [1, 2]. Сложности для клиницистов заключаются в невозможности предугадать развитие поражения печени, а также в отсутствии специфических диагностических тестов. Это приводит к вынужденной необходимости рассмотрения ЛПП в качестве диагноза исключения, способствует увеличению периода времени от начала заболевания до инициации терапии, а также к продолжению применения токсичных препаратов. Последнее особенно актуально в отношении использования кортикостероидов, так как именно препараты этой группы являются терапией первой линии для лечения тяжелых гепатитов, в частности аутоиммунного генеза [3], в связи с чем недооцениваются возможные риски ЛПП вследствие приема этой группы препаратов. Высокие дозы метилпреднизолона внутривенно активно используются для лечения острых периодов различных аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза [4]. Мы приводим клинический случай развития острого гепатита, подтвержденного гистологическим исследованием биоптатов печени после лечения дебюта рассеянного склероза пульс-терапией метилпреднизолоном.

Клинический случай

Пациентка 24 лет в марте 2020 г. отметила онемение кожи передней поверхности туловища, затем конечностей. В июне 2020 г. выполнена МРТ головного мозга: МР-признаки многоочагового поражения супра- и интенториальных структур головного мозга, удовлетворяющих критериям пространственного и временного распространения MAGNIMS 2016 и McDonald 2017, характерных для проявлений рассеянного склероза с наличием активных очагов. В связи с дебютом рассеянного склероза

проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в/в в течение 5 дней), при контроле через 15 дней показатели печеночных ферментов в пределах нормы. При обследовании перед началом терапии интерфероном бета 1а в августе 2020 г. в анализах крови отмечено повышение АЛТ до 204,2 ед/л (при норме до 31), АСТ 121,2 ед/л (при норме до 33) при нормальных показателях ЩФ, ГГТ и билирубина. Контроль анализов через 2 нед.: АЛТ 1679 ед/л, АСТ 681 ед/л, ГГТ 48 ед/л (при норме до 73), ЩФ 49 ед/л (при норме до 360), билирубин общий 43,6 мкмоль/л (при норме до 21), непрямого 29,4 мкмоль/л (при норме до 15). Исключены вирусные гепатиты: anti-HAV IgM, anti-HEV IgM, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV IgM, EBV VCA IgG отрицательны. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: дисформия желчного пузыря, признаки взвеси в желчном пузыре. При тщательном расспросе исключен алкогольный генез поражения, лекарственных препаратов, биологически активных добавок и растительных средств пациентка не принимала. Начата терапия адеметионином перорально 1200 мг/сут. В анализах крови через неделю: АЛТ 1903 ед/л, АСТ 926 ед/л, ГГТ 71 ед/л, билирубин общий 41,5 мкмоль/л. Пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение.

При поступлении предъявляла жалобы на желтушность склер, кожных покровов, общую слабость. Общее состояние относительно удовлетворительное, при осмотре кожные покровы физиологической окраски, иктеричность склер. Печень не увеличена. В анализах крови: АЛТ 1475 ед/л, АСТ 620 ед/л, ГГТ 70 ед/л, ЩФ 136 ед/л, общий билирубин 47,2 мкмоль/л, прямой билирубин 12 мкмоль/л (при норме до 5). Показатели функции почек, СРБ, иммуноглобулины, электрофорез белков, сывороточный церулоплазмин – в пределах референса. При исследовании серологических маркеров аутоиммунного гепатита: SLA/LP, LC-1, LKM-1, gp210, PML, Sp100, M2-3E, AMAM2, SSA/Ro-52 отрицательны.

Выполнена трепан-биопсия печени. По результатам гистологического исследования: дольковое и балочное

строение прослеживается не везде. Единичные внутридольковые некрозы гепатоцитов (от 1–3 до 5–6 клеток) с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Значительное количество центрилобулярных сливающихся некрозов гепатоцитов с лимфо-макрофагальной (с примесью эозинофилов и нейтрофилов) инфильтрацией, занимающих от половины до 2/3 площади долек. В этих участках отмечается резорбция детрита с оголением стромы печени, очаговые кровоизлияния, скопления макрофагов, заполненных цероидом, окрашенным билирубином (рис. 1, 2).

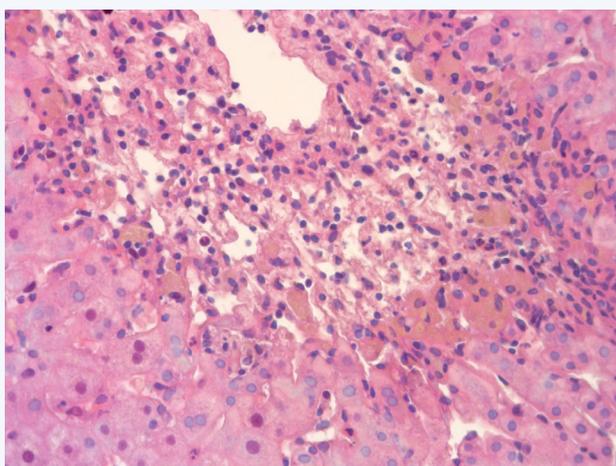


Рис. 1. Центрилобулярные некрозы гепатоцитов с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилин/эозин. Увеличение × 400

Fig. 1. Centrilobular necrosis of hepatocytes with lymphocyte and macrophage infiltration. Hematoxylin/eosin staining. 400× magnification

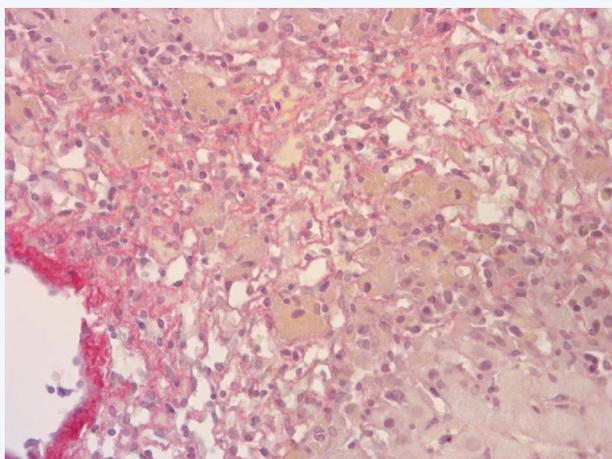


Рис. 2. Резорбция детрита с оголением стромы печени, скопления макрофагов, заполненных цероидом, окрашенным билирубином. Окраска гематоксилин/эозин. Увеличение × 250

Fig. 2. Detritus resorption with liver stroma exposure. Clusters of macrophages filled with a ceroid stained with bilirubin. Hematoxylin/eosin staining. 250× magnification

Умеренная диффузная гипертрофия и очаговая гиперплазия клеток стенки синусоида, морфологическая картина острого гепатита высокой гистологической активности с развитием субмассивных некрозов в стадии резорбции, индекс гистологической активности по Knodell: 10-3-1-1 (15); стадия фиброза 1. Несмотря на низкий показатель по шкале RUCAM (2 балла), говорящий о низкой

вероятности связи поражения печени и приема препарата, предположено развитие отсроченного лекарственного поражения печени по варианту идиосинкразии.

Учитывая тяжесть поражения печени по данным гистологического исследования, массивный воспалительный инфильтрат и крупные зоны резорбции, было принято решение начать противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами: преднизолон 40 мг перорально в течение 7 дней с постепенным снижением дозы до 20 мг (прием в течение 4 нед.) с последующим снижением дозы вплоть до полной отмены. Через неделю после начала лечения: АЛТ 633 ед/л, АСТ 132 ед/л, ГГТ 130 ед/л, ЩФ 49 ед/л, общий билирубин 24,1 мкмоль/л, прямой билирубин 5,1 мкмоль/л. При контроле анализов через 1 мес. уровень АЛТ составил 211 ед/л, АСТ 92 ед/л, ГГТ 36 ед/л, общий билирубин 20 мкмоль/л; через 3 мес. все ранее указанные показатели в пределах нормальных значений (динамика биохимических показателей представлена на рис. 3).

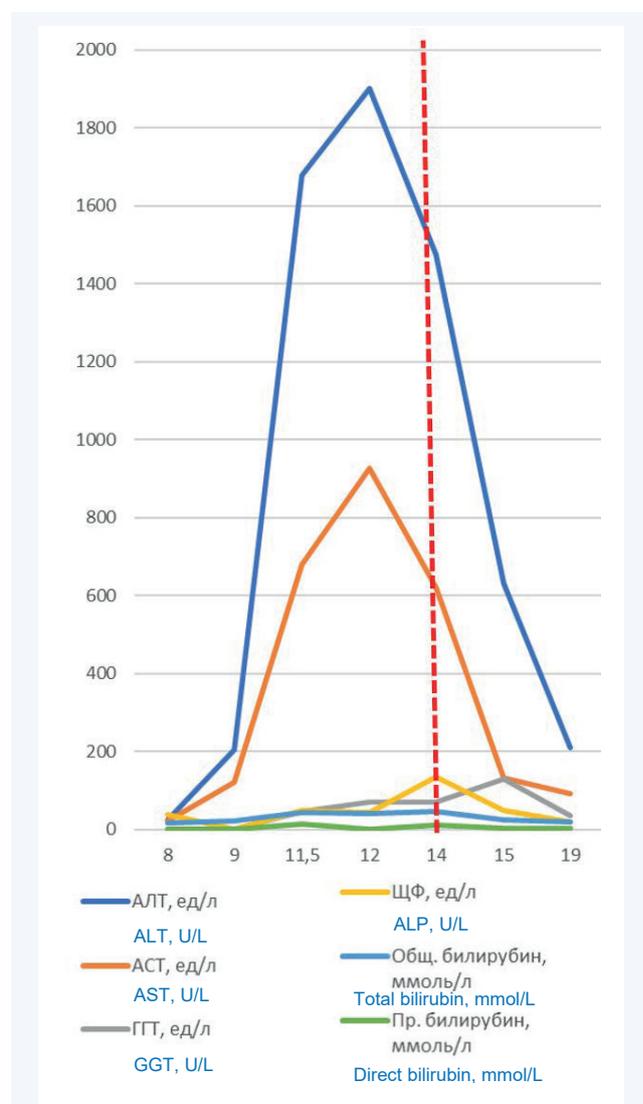


Рис. 3. Динамика биохимических показателей в течение заболевания (указаны недели от проведения пульс-терапии). Красной пунктирной линией указан момент начала терапии преднизолоном

Fig. 3. Dynamics of biochemical parameters during the disease (weeks from pulse therapy are indicated). The red dotted line indicates the start of prednisone therapy

Дискуссия

Представленный клинический случай описывает развитие тяжелого ЛПП по типу острого гепатита после пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона у пациентки с дебютом рассеянного склероза. Побочные эффекты применения высоких доз глюкокортикостероидов, такие как нарушение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления, тахикардия, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушения сна широко известны. Однако гепатотоксичность, вызванная глюкокортикостероидами, редко попадает в поле зрения клиницистов.

ЛПП, ассоциированные с метилпреднизолоном, описаны в литературе в основном у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями [5–8] и офтальмопатией Грейвса, вероятно, ввиду более частого употребления пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона. Исследование V. Nociti и соавт. показало, что у 8,6% пациентов с рассеянным склерозом, получающих лечение высокими дозами метилпреднизолона, отмечено развитие ЛПП [9]. Тяжесть течения гепатита варьируется от легких асимптомных форм до тяжелых, вплоть до летального исхода, как показали в своей работе M.E. Zoubek и соавт. [10].

Сложность в лечении пациентки состояла в дифференциации аутоиммунopodobного фенотипа ЛПП от собственно истинного лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита, не всегда сопровождающегося

повышением определяемых аутоантител [3]. Как возможный вариант дифференциации нами была рассмотрена оценка ответа на терапию преднизолоном и динамическое наблюдение. Вопрос эффективности начала терапии преднизолоном в данной клинической ситуации дискуссионен, принятое нами решение о начале терапии основывалось на данных гистологического исследования и возможности предупреждения новых волн некрозов гепатоцитов.

Таким образом, ЛПП, ассоциированное с метилпреднизолоном, не является редким побочным явлением, однако требует исключения альтернативных диагнозов. Пациенты с картиной острого гепатита требуют полноценного обследования, включающего лабораторные и инструментальные данные, в том числе биопсию печени, а также тщательный сбор анамнеза: употребление алкоголя, прием лекарственных средств и биологически активных добавок.

С нашей точки зрения, важным является повышение осведомленности врачей о гепатотоксичных эффектах высоких доз метилпреднизолона и повышение настороженности в отношении этой проблемы.

Заключение

При проведении терапии высокими дозами метилпреднизолона необходимо мониторинг показателей функции печени, учитывая гепатотоксичный эффект препарата.

Литература / References

1. Kuna L., Bozic I., Kizivat T., Bojanic K., Mrso M., Kralj E. et al. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) – Current issues and future perspectives. *Curr. Drug Metab.* 2018;19(10):830–838. DOI: 10.2174/1389200219666180523095355.
2. Grewal P., Ahmad J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(46):6704–6712. DOI: 10.3748/wjg.v25.i46.6704.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
4. Berkovich R.R. Acute multiple sclerosis relapse. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016;22(3):799–814. DOI: 10.1212/CON.0000000000000330.
5. D'Agnolo H.M.A., Drenth J.P.H. High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: A case report and brief review of literature. *Neth. J. Med.* 2013;71(4):199–202.
6. Monteserín L., Jiménez M., Linares P., Rodríguez-Martín L., Álva-

- rez-Cuenllas B., Álvarez-Cañas C. et al. Acute hepatitis secondary to high-dose intravenous methylprednisolone. *Gastroenterol. Hepatol.* 2018;41(8):508–509. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.09.002.
7. Oliveira A.T., Lopes S., Cipriano M.A., Sofia C. Induced liver injury after high-dose methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210722. DOI: 10.1136/bcr-2015-210722.
8. Rotondo E., Graziosi A., Di Stefano V., Mohn A.A. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity in a 16-year-old girl with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e226687. DOI: 10.1136/bcr-2018-226687.
9. Nociti V., Biolato M., De Fino C., Bianco A., Losavio F.A., Lucchini M. et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain Behav.* 2018;8(6):e00968. DOI: 10.1002/brb3.968.
10. Zoubek M.E., Pinazo-Bandera J., Ortega-Alonso A., Hernández N., Crespo J., Contreras F. et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(6):825–837. DOI: 10.1177/2050640619840147.

Информация о вкладе авторов

Шумская Ю.Ф. – разработка концепции, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Нефедова Т.С. – разработка концепции, сбор материала, редактирование.

Ахмедзянова Д.А. – разработка концепции, анализ полученных данных, редактирование.

Бакирханов Д.С. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Газизова Ю.А. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Мнацаканян М.Г. – разработка концепции, анализ полученных данных, редактирование.

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

Yuliya F. Shumskaya – conceptualization, data curation, investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Tamara S. Nefedova – conceptualization, data curation, investigation, writing, revising, and editing the manuscript.

Dina A. Akhmedzyanova – conceptualization, investigation, writing, revising, and editing the manuscript.

Donier S. Bakirkhanov – investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Yuliya A. Gazizova – investigation, writing the original draft, writing, revising, and editing the manuscript.

Marina G. Mnatsakanyan – conceptualization, investigation, and supervision.

Сведения об авторах

Шумская Юлия Федоровна, лаборант кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: yu.shumskaia@npcmr.ru.

Нефедова Тамара Сергеевна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-6718-8701.

E-mail: prostotoma.22@gmail.com.

Ахмедзянова Дина Альфредовна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0001-7705-9754.

E-mail: dina_akhm@mail.ru.

Бакирханов Дониёр Сарварович, студент 5-го курса ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0003-1037-3700.

E-mail: donier00@gmail.com.

Газизова Юлия Алексеевна, студент 5-го курса ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-6742-3898.

E-mail: juliagazizova98@gmail.com.

Мнацакянн Марина Генриковна, д-р мед. наук, заведующий отделением гастроэнтерологии Университетской клинической больницы № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0001-9337-7453.

E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru.

 **Шумская Юлия Федоровна**, e-mail: yu.shumskaia@npcmr.ru.

Information about the authors

Yuliya F. Shumskaia, Laboratory Technician, Department of Hospital Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Junior Researcher, Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Department of Health. ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: yu.shumskaia@npcmr.ru.

Tamara S. Nefedova, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-6718-8701.

E-mail: prostotoma.22@gmail.com.

Dina A. Akhmedzyanova, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0001-7705-9754.

E-mail: dina_akhm@mail.ru.

Donier S. Bakirkhanov, Fifth-Year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0003-1037-3700.

E-mail: donier00@gmail.com.

Yuliya A. Gazizova, Fifth-Year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-6742-3.

E-mail: juliagazizova98@gmail.com.

Marina G. Mnatsakanyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology; Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0001-9337-7453.

E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru.

 **Yuliya F. Shumskaia**, e-mail: yu.shumskaia@npcmr.ru.

Received July 04, 2022

Поступила 04.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-149-158>
УДК: 616-002.78-07

Разработка структуры базы знаний в области диагностики подагры

И.С. Осмоловский, Т.В. Зарубина, Н.А. Шостак, А.А. Клименко,
А.А. Кондрашов, М.С. Осмоловская

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117321, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Подагра относится к группе микрокристаллических артритов и представляет собой системное тофусное заболевание, проявляющееся воспалением различных тканей в результате накопления кристаллов моноурата натрия. Верификация диагноза подагры с момента появления первых симптомов в среднем по России составляет от 4 до 8 лет. Этого времени достаточно для развития различных осложнений (например, подагрической нефропатии) и инвалидизации пациента, в связи с чем возникает потребность пересмотра существующей стратегии диагностики заболевания. К одному из вариантов улучшения оказываемой медицинской помощи можно отнести создание системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которая построена на знаниях экспертов, формализованных в виде базы знаний. **Цель:** разработка структуры базы знаний для СППВР в области диагностики подагры.

Материал и методы. В качестве материала использовалась клиническая информация по диагностике подагры, представленная в виде номенклатуры медицинских понятий и логических схем, которые были собраны на основе федеральных клинических рекомендаций, различных источников литературы и экспертных знаний. В качестве метода структурирования знаний применялся онтологический метод, в качестве методов представления – совместное использование семантической сети и фреймов.

Результаты. При разработке структуры базы знаний использовалось сочетание двух методов представления знаний: семантическая сеть и фреймы, в части структурирования знаний онтологический подход. Структура построена на основе собранных совместно с экспертами клинических знаний в части диагностики подагры. Основная особенность разработанной нами структуры базы знаний по сравнению с похожими работами в части диагностики заболеваний с применением методов инженерии знаний заключается в использовании отдельного типа понятия «Синдром», выступающего в качестве принятого в медицине агрегатора, существенно снижающего объем базы знаний для заболеваний.

Заключение. Разработана структура базы знаний, в рамках которой использовано 7 типов понятий и 11 типов связей. В структуре применялся онтологический подход и сочетание двух моделей представления знаний: семантической сети и фреймовой модели.

Ключевые слова:	онтология, база знаний, семантическая сеть, фрейм, экспертная система, система поддержки принятия врачебных решений, подагра, ревматология.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в предоставленных материалах или методах.
Для цитирования:	Осмоловский И.С., Зарубина Т.В., Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Осмоловская М.С. Разработка структуры базы знаний в области диагностики подагры. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):149–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-149-158 .

Development of knowledge base structure for gout diagnosis

Ivan S. Osmolovsky, Tatiana V. Zarubina, Nadezhda A. Shostak,
Alesya A. Klimenko, Artem A. Kondrashov, Maria S. Osmolovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Gout belongs to the group of microcrystalline arthritides and is a systemic tophus manifested by inflammation of various tissues caused by deposition of monosodium urate crystals. Verification of gout diagnosis in Russia takes on average four to eight years from the beginning of the disease. This period is sufficient for the development of various complications (for example, gouty nephropathy) and disability of patient, and, therefore, it is necessary to revise the existing strategy for the diagnosis of this disease. One of the options for improving the provision of medical care can be attributed to the creation of a clinical decision support system (CDSS), which is based on the knowledge of experts, formalized as a knowledge base (KB).

Aim. To develop a KB structure for CDSS for gout diagnosis.

Material and Methods. Clinical information for gout diagnosis, presented as a nomenclature of medical concepts and logical schemes, which were collected on the basis of federal clinical recommendations, various literature sources and expert knowledge were used as materials. The ontological method was used as a method of knowledge structuring. Combined semantic network and frames were used as the methods of representation.

Results. While developing KB structure, a combination of two methods of knowledge representation including semantic network and frames was used. An ontological approach was used in terms of knowledge structuring. The structure was built on the clinical knowledge collected in cooperation with experts in gout diagnosis. Compared with similar developments of diagnosing diseases based on knowledge engineering methods, the main feature of developed KB structure was the use of a separate type “Syndrome” concept as an aggregator accepted in medicine, significantly reducing the volume of KB for diseases.

Conclusion. The KB structure was developed comprising the use of seven types of concepts and 11 types of relationships. The structure involved the use of ontological approach and combination of two models of knowledge representation, namely: a semantic network and a frame model.

Keywords:	ontology, knowledge base, semantic network, frame, expert system, CDSS, gout, rheumatology.
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:	Osmolovsky I.S., Zarubina T.V., Shostak N.A., Klimenko A.A., Kondrashov A.A., Osmolovskaya M.S. Development of knowledge base structure for gout diagnosis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):149–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-149-158 .

Введение

Подагра является системным заболеванием пуринового обмена, сопровождающимся отложением кристаллов моноурата натрия и приводящим к воспалению различных тканей организма [1–3]. В долгосрочной перспективе подагра приводит к развитию осложнений и инвалидизации пациента вследствие рецидивирующих приступов острого артрита, формированию подагрических тофусов и отложению кристаллов моноурата натрия. Подагра является неизлечимым заболеванием, но в случае быстрой и адекватной диагностики и правильной тактики лечения появляется возможность не только снизить риск возникновения рецидивов, но и полностью предотвратить их появление [1, 3].

На текущий момент среднее время с момента появления первых симптомов до установления диагноза со-

ставляет 4,6 года [4]. Этого времени достаточно, чтобы у пациента начали развиваться необратимые изменения в суставах и внесуставные осложнения, затрудняющие последующее лечение заболевания. Причины столь длительной диагностики различны: в частности, наблюдается явная нехватка специалистов (в соответствии с приказом Минздравсоцразвития от 15.05.2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению», медицинским организациям рекомендуется иметь одного врача-ревматолога на 30000 человек прикрепленного населения, что в реальности, согласно ряду исследований, не выполняется) [5, 6].

Другим важным вопросом является сложность диагностики заболевания, поскольку принятый золотой стандарт – поляризационная микроскопия [1, 3] – не является распространенным методом в Российской Федерации [4],

что приводит к тому, что врачи-специалисты вынуждены устанавливать диагноз на основе менее точных методов, что часто бывает причиной возникновения врачебных ошибок [7].

В настоящее время среди публикаций, посвященных клинической практике, имеется все больше статей, направленных на минимизацию числа врачебных ошибок [8], в том числе посредством систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [9], в частности, СППВР, основанных на знаниях [10–12].

Разработка базы знаний включает в себя ряд важных этапов: извлечение, структуризацию и формализацию экспертных знаний и знаний, полученных в ходе изучения литературных источников, рассматривающихся в рамках отдельного научного направления – инженерии знаний. Она изучает различные модели представления знаний, одной из разновидностей которой является семантическая сеть, которую принято определять как ориентированный граф, узлы которого представляют понятия предметной области, связи – отношения между понятиями [10]. Основными достоинствами семантической сети являются ее универсальность и простота восприятия информации. К недостаткам модели относят представление всех узлов на одном уровне, что значительно затрудняет понимание крупных семантических сетей. Другим примером представления знаний является фрейм, который позволяет создать набор типовых структур и определить правила их наполнения [10, 13]. Однако фреймы тяжело использовать для представления понятий одного уровня и связей между ними.

Помимо представления знаний специалисты в области инженерии знаний сталкиваются с проблемами неоднозначности используемой информации (модульность, противоречивость, неполнота знаний и другие), формированием единой системы хранения и использования знаний, достижения интероперабельности разрабатываемых баз знаний [10, 14]. Использование онтологического подхода направлено на решение этих проблем. Описание общепринятой системы понятий предметной области является сложной задачей, которая требует формирования исчерпывающего словаря предметной области, главной особенностью которого должна стать однозначная трактовка каждого из понятий. Таким словарем в рамках данной работы стала разработанная нами номенклатура медицинских понятий в области диагностики подагры [15].

Цель настоящего исследования: разработка базы знаний в области диагностики подагры, которая позволит в дальнейшем формализовать накопленную медицинскую информацию и использовать ее в системе поддержки принятия врачебных решений.

Материал и методы

В качестве материалов для данной работы использовались разработанные ранее информационные объекты, в частности, номенклатура медицинских понятий и логическая схема по подагре в области диагностики [15], создание которых осуществлялось при поддержке высококвалифицированных специалистов кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета Российского национального медицинского исследовательского университета им. Н.И. Пирогова.

Номенклатура медицинских понятий включает в свой состав более 500 типизированных понятий, которые, с одной стороны, содержат в полном объеме термины, необ-

ходимые для диагностики пациента, с другой – включают в свой состав синонимичные понятия, перечень которых может быть неограниченно расширен без существенного изменения логики.

Логические структуры представлены в виде 40 схем, содержащих описание правил постановки диагноза на основе минимально допустимого набора понятий, ограниченных обобщенными сущностями и конкретными понятиями, которые невозможно уложить в рамках обобщенных сущностей. Например, для постановки диагноза подагры может быть использовано более 60 понятий, связанных с воспалением различных суставов. Для некоторых случаев (например, «Воспаление плюснефалангового сустава I пальца стопы») описана логика установки диагноза, однако для остальных понятий подобная логика отсутствует в явном виде. Поскольку, по мнению экспертов, связанные с этими суставами понятия принципиально не отличаются по логике использования в ходе диагностики заболевания, то они были обобщены с помощью понятия «Воспаление периферического сустава» и не были включены в логическую структуру, в то время как понятие «Воспаление I плюснефалангового сустава» имеет уникальную логику для диагностики подагры, представленную в явном виде, и требует отдельного формализованного описания.

В ходе работы использовались методы инженерии знаний (методы структурирования и представления знаний) и методы системного анализа (методы декомпозиции, анализа и синтеза), которые применялись для выбора наиболее подходящей модели представления и структуризации знаний, необходимой для последующей формализации предметной области, выделения и описания компонентов будущей структуры базы знаний, которые позволят перенести необходимые текстологические и экспертные знания в рамках диагностики заболевания в базу знаний.

Результаты

Разработка базы знаний представляет собой многостадийный процесс. Ранее осуществлялось изучение предметной области с формированием номенклатуры медицинских понятий и логической структуры, то есть набора правил, необходимых для установки диагноза [15]. Эта информация используется для постановки задачи [11] при создании СППВР. Таким образом, СППВР должна оказывать помощь врачу-специалисту в части определения предварительного диагноза, выбора с последующим назначением методов исследований и консультации, постановки окончательного диагноза.

В рамках работы решалась задача определения структуры базы знаний, которая должна позволить учесть особенности диагностики подагры. Диагностика, с одной стороны, включает в себя оперирование большой терминологической базой, необходимой для описания всех актуальных симптомов и синдромов. Например, для формализации синдрома воспаления требуется использовать не менее 62–64 понятий, описывающих воспаление конкретных периферических суставов, которые могут быть поражены у пациента с подагрой. С другой стороны, диагностика описывается большим количеством комбинаций между симптомами и синдромами, позволяющими установить заболевание и учитывать коморбидные заболевания, в частности, подагрическую нефропатию, метаболические заболевания и прочее.

Выбор модели представления знаний, позволяющей учесть особенности проявлений подагры, определяющей возможности наполнения базы знаний, ее валидации экспертами и последующего ее ведения, являлся важным шагом. В качестве модели было принято решение об использовании семантической сети, каждый узел и связь которой представляют собой отдельный фрейм с собственным набором атрибутов (табл. 1).

Таблица 1. Пример представления понятия в базе знаний
Table 1. An example of concept representation in the knowledge base

Название параметра Parameter name	Значение Value
Уникальный идентификатор Unique identifier	108
Тип понятия Concept type	Диагноз Diagnosis
Наименование Name	Подагра, интермиттирующее течение, вне обострения Функциональный класс I Primary chronic gout without tophus. Functional class I
Код МКБ-10 ICD-10 code	M10.0

Совместное использование семантической сети и фреймового подхода позволяет, с одной стороны, не создавать громоздкие семантические сети, содержащие огромное количество узлов для описания различных однотипных сущностей, перенося их в атрибуты концептов, а с другой стороны, оставить интуитивно понятный графовый метод представления знаний. Такой подход встречается в литературе [10].

Кроме того, в основу базы знаний было решено заложить онтологический подход, что позволило однозначно интерпретировать каждый концепт базы знаний и сформировать иерархию понятий предметной области, а затем и таксономию понятий (табл. 2). Иерархия понятий в разрабатываемой системе формируется через родовидовые связи (рис. 1).

Структура базы знаний разрабатывалась с учетом возможности расширять используемую номенклатуру медицинских понятий по мере появления прецедентов. Свяzano это с тем, что медицина является сложно формализуемой научной областью [10]. За длительный период ее развития различными медицинскими школами было сформировано значительное терминологическое поле, позволяющее экспертам описывать состояние пациента и его динамику.

Таблица 2. Типы понятий и связей
Table 2. Types of concepts and relationships

№	Тип понятий и связей Type of concepts and relationships	Описание типа понятий и связей Description of the type of concepts and relationships
1	Симптом (понятие) Symptom (concept)	Используется для описания признаков, которые могут быть выявлены в ходе приема (осмотра, консультации) специалиста, лабораторных и инструментальных исследований. Например, «Сывороточный уровень мочевой кислоты» It is used to describe the signs that can be identified during specialist's appointment (examination, consultation), laboratory tests, and instrumental studies. For example, «Serum uric acid level»
2	Синдром (понятие) Syndrome (concept)	В соответствии с приказом Минздрава РФ от 22.01.2001 г. № 12 о принятии отраслевого стандарта синдром определяется как состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих вместе с тем и от заболеваний, лежащих в основе синдрома, например, «Воспаление коленного сустава» According to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 22, 2001 No. 12 on the approval of an industry standard, the syndrome is defined as a condition developing as a consequence of the disease and determined by a set of clinical, laboratory, and instrumental diagnostic signs that allow it to be identified and attributed to a group of conditions with different etiology, but common pathogenesis, clinical manifestations, common approaches to treatment, depending, at the same time, on the diseases underlying the syndrome, for example, «Inflammation of the knee joint»
3	Диагноз (понятие) Diagnosis (concept)	Используется для описания клинического диагноза, например, «Подагра. Хроническая тофусная форма. Хронический подагрический артрит, вне обострения» It is used to describe a clinical diagnosis, for example, «Gout. Chronic tophaceous gout. Non-acute chronic gouty arthritis»
4	Инструментальный метод исследования (понятие) Instrumental research method (concept)	Хранит в себе методы инструментальных исследований, например, «Ультразвуковое исследование сустава» It stores the methods of instrumental research, for example, «Ultrasound examination of the joint»
5	Лабораторный метод исследования (понятие) Laboratory research method (concept)	Хранит в себе методы лабораторных исследований, например, «Клинический анализ крови» It stores laboratory research methods, for example, «Complete Blood Count»
6	Диагностическая манипуляция (понятие) Diagnostic manipulation (concept)	Используется для описания методов физикального исследования пациента (пальпация, перкуссия и аускультация) и методов сбора анамнеза и жалоб пациента, например, «Измерение подвижности сустава» It is used to describe the methods of physical examination of patient (palpation, percussion, and auscultation) as well as the methods of collecting patient anamnesis and complaints, for example, «Measurement of joint mobility»
7	Консультация врача-специалиста (понятие) Consultation of a medical specialist (concept)	Используется для хранения в себе консультации врачей-специалистов, например, «Консультация врача-нефролога» It is used to store consultations of medical specialists, for example, «Consultation of a nephrologist»

Окончание табл. 2
 End of table 2

№	Тип понятий и связей Type of concepts and relationships	Описание типа понятий и связей Description of the type of concepts and relationships
8	Относится (связь) Relates (relationship)	Связывает понятие типа «Симптом» с понятиями типа «Синдром» и «Диагноз». Также связывает понятие типа «Синдром» с понятиями типа «Диагноз» Relates the concept of the «Symptom» type to the concepts of the «Syndrome» and «Diagnosis» types. Relates the concept of the «Syndrome» type to the concepts of the «Diagnosis» type
9	Проявляется (связь) Is manifested (relationship)	Связывает понятие типа «Диагноз» с понятиями типа «Синдром» и «Симптом». Также связывает понятие типа «Синдром» с понятием типа «Симптом» Relates the concept of the «Diagnosis» type to the concepts of the «Syndrome» and «Symptom» types. Relates the concept of the «Syndrome» type to the concept of the «Symptom» type
10	Выявляет (связь) Detects (relationship)	Связывает понятия типа «Инструментальный метод исследования», «Диагностическая манипуляция» и «Консультация врача-специалиста» с понятиями типа «Симптом» Relates the concepts of the following types: «Instrumental research method», «Laboratory research method», «Diagnostic manipulation», and «Consultation of a medical specialist» to the concepts of the «Symptom» type
11	Выявляется (связь) Is detected by (relationship)	Связывает понятия типа «Симптом» с понятиями типа «Инструментальный метод исследования», «Лабораторный метод исследования», «Диагностическая манипуляция» и «Консультация врача-специалиста» Relates the concepts of the «Symptom» type to the concepts of «Instrumental research method», «Laboratory research method», «Diagnostic manipulation», and «Consultation of a medical specialist» types
12	Род (связь) Superclasses (relationship)	Связывает группировочные понятия с уточненными. Связь может быть организована только между понятиями одного типа Relates grouping concepts to specified ones. Relationship can only be organized between concepts of the same type
13	Вид (связь) Subclass (relationship)	Связывает уточненные понятия с группировочными. Связь можно организовать только между понятиями одного типа Relates specified concepts with grouping ones. Relationship can be organized only between concepts of the same type
14	Синонимичное понятие (связь) Synonymous concept (relationship)	Отходят от основного понятия в сторону синонимичного. Связь можно организовать только между понятиями одного типа They move away from the basic concept towards the synonymous one. Relationship can be organized only between concepts of the same type
15	Основное понятие (связь) Basic concept (relationship)	Отходят от синонимичного понятия в сторону основного. Связь можно организовать только между понятиями одного типа They move away from the synonymous concept towards the basic one. Relationship can be organized only between concepts of the same type
16	Повод для выявления (связь) Reason for identifying (relationship)	Связывает понятия типа «Симптом» между собой Relates the concepts of «Symptom» type to each other
17	Следствие наличия (связь) Consequence of presence (relationship)	Связывает понятия типа «Симптом» между собой Relates the concepts of «Symptom» type to each other
18	Сопутствующее заболевание (связь) Concomitant disease (relationship)	Связывает понятия типа «Диагноз» между собой Relates the concepts of «Diagnosis» type to each other

Однако это поле крайне слабо структурировано. Многие термины, описывающие отдельные явления, имеют исторические корни, например, «Симптом простыни» или принятую формулировку как «Бурсит локтевого сустава» (в то время как для описания воспаления других суставов используют термин «Артрит», например, «Артрит коленного сустава»). Существуют и другие лексические особенности, которые требуют учета в рамках разработки. Создание базы знаний, в основе которой используются все имеющиеся понятия предметной области, приводит к значительному увеличению ее объема, усложнению ее разработки и последующего ведения.

Одним из способов, позволяющих сократить количество узлов, используемых в базе знаний, является объединение в синонимичные группы. Каждая группа содержит в себе одно основное понятие, которое используется при формализации логики диагностики заболевания, и неограниченное количество синонимичных понятий, которые находят применение в части описания существующих синонимов. Данный подход направлен на работу с различными медицинскими школами. Выбор основного

понятия осуществлялся экспертами на основе наиболее часто используемого в литературе термина.

В ходе разработки структуры базы знаний использовались типы понятий, выделенные на этапе формирования номенклатуры медицинских понятий [15] с учетом их расширения и существенного изменения. Также были добавлены типы связей, позволяющие детализировать отношения между всеми понятиями, которые используются в номенклатуре медицинских понятий (см. табл. 2). Классификация всех понятий и связей базы знаний позволяет структурировать имеющуюся информацию и типизировать наполнение объектов. Таким образом, атрибуты у каждого типа собственные, но в то же время имеется ряд общих закономерностей: у всех типов понятий имеется атрибут «Наименование», который используется для хранения термина в соответствии с номенклатурой медицинских понятий в области диагностики.

Тип понятия «Симптом» помимо атрибута «Название» включает в себя атрибут «Единицы измерения» в соответствии с федеральным справочником «Единицы измерения».

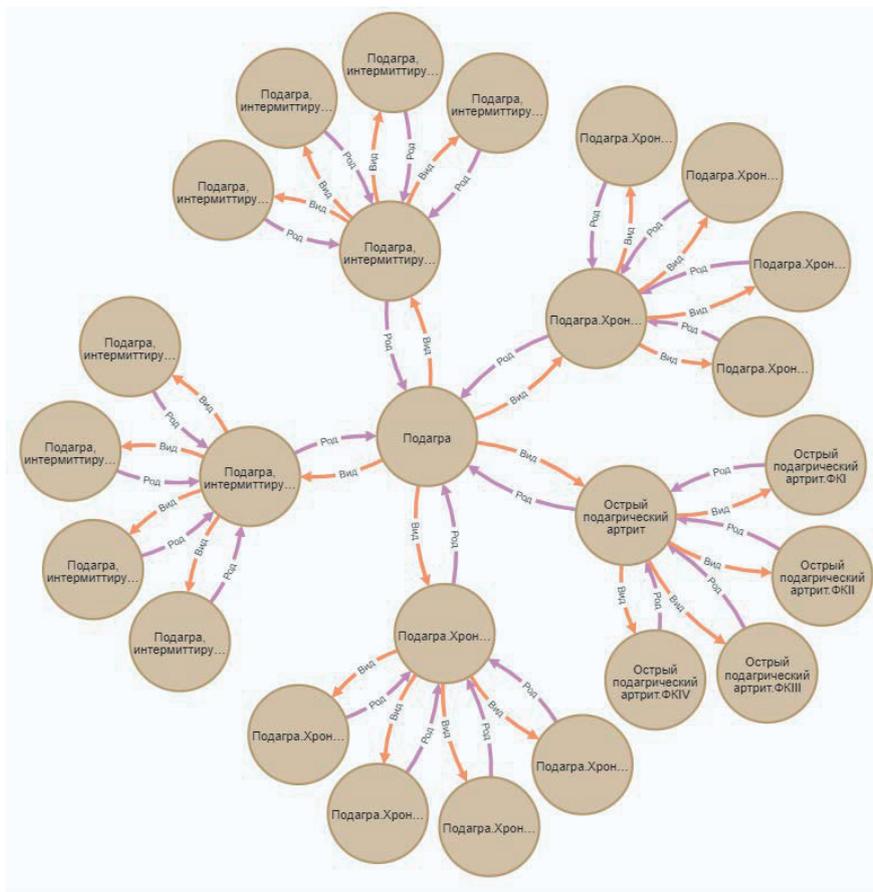


Рис. 1. Пример семантической сети на основе понятий, связанных родовидовыми связями

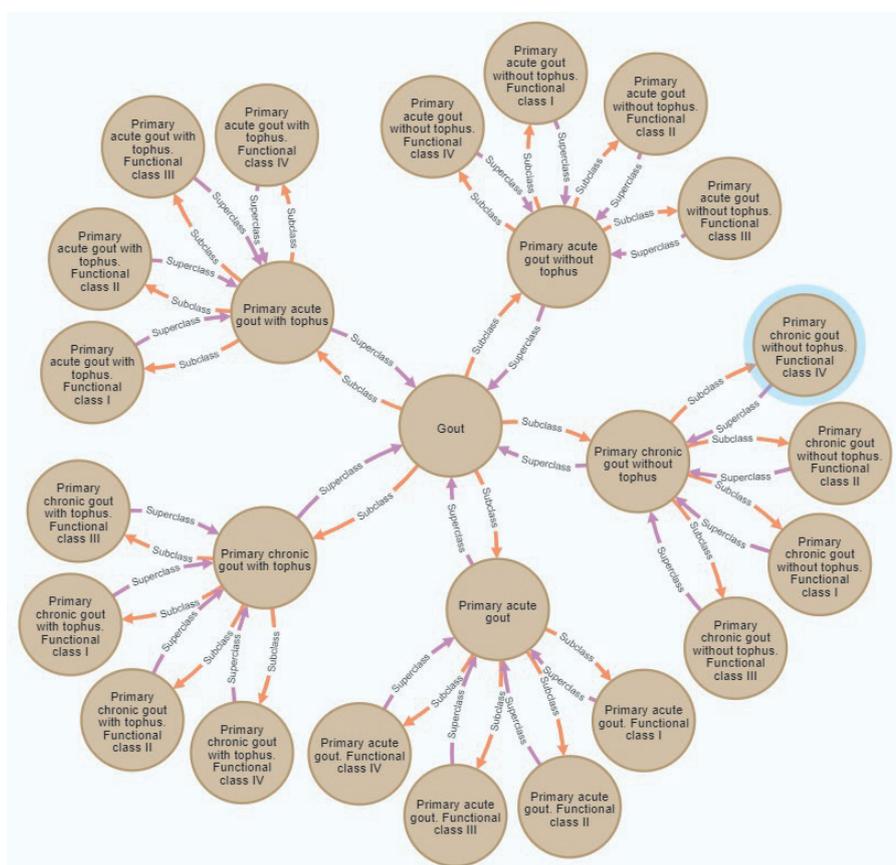


Fig. 1. An example of semantic network based on concepts related by genus-species relationships

Этот атрибут используется для указания той единицы измерения, которая будет использоваться в онтологии в дальнейшем. Справочник дополнен значением «Качественный признак» для того, чтобы отличать качественные и количественные параметры.

Тип понятия «Диагноз» включает в себя атрибут «Код по МКБ-10», который устанавливается в соответствии с международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр).

Типы понятий «Синдром», «Инструментальный метод исследования», «Лабораторный метод исследования», «Диагностическая манипуляция» и «Консультация врача-специалиста» не содержат каких-либо дополнительных атрибутов.

Типы связей также имеют ряд особенностей. Одной из таковых является парность каждой связи, что позволит в дальнейшем алгоритмам СППВР идти как в прямом направлении для непосредственного решения поставленных задач, так и в обратном направлении для восстановления исходной последовательности действий. Для указания парной связи используется соответствующий атрибут. Наполнение по атрибутам у таких связей идентичное, имеется отличие в типе и направлении связи.

Типы связи «Проявляется» и «Относится» являются парными и связывают типы понятий «Симптом», «Синдром» и «Диагноз» между собой. Они обладают необходимыми атрибутами для кодирования информации о значении признака, связанных понятиях и вероятности того, что связанный диагноз или синдром имеет место быть.

Типы связи «Выявляет» и «Выявляется» используются для указания отношения между симптомами и различными методами исследования, что позволяет в дальнейшем оказывать специалисту поддержку в рамках назначения основных и дополнительных методов исследования в ходе установки и подтверждения диагноза.

Типы связи «Род» и «Вид» используются для обозначения родовидовой связи между разными понятиями одного типа между собой, что позволяет группировать и уточнять каждый из используемых терминов.

Типы связей «Синонимичное понятие» и «Основное понятие» используются для описания синонимичных групп в базе знаний.

Типы связи «Повод для выявления» и «Следствие наличия» являются парными связями и объединяют понятия типа «Симптом» между собой. Эта связь в дальнейшем будет использоваться для того, чтобы система могла рекомендовать специалисту дополнительные методы обследования пациента на предмет наличия или отсутствия симптома при условии определенного ранее симптома.

Тип связи «Сопутствующее заболевание» является парной связью и формируется между понятиями типа «Диагноз». Используется для обозначения связи между разными диагнозами.

Таким образом, была разработана структура базы знаний, построенная на основе сочетания двух методов представления знаний: семантическая сеть и фреймы, использующая в качестве метода структуризации онтологический подход. Структура была описана посредством 7 типов понятий и 11 типов связей, каждый из которых обладает уникальным набором атрибутов, позволяющим в дальнейшем формализовать диагностику подагры.

Обсуждение

Разработанная структура базы знаний, основанная на верифицированных экспертами данных, позволяет в дальнейшем на ее основе осуществлять наполнение базы знаний и создание алгоритмов СППВР, которые будут способны оказывать информационную поддержку специалистам в части постановки предварительного диагноза, выбора методов исследования и подтверждения диагноза.

Использование синонимичных групп позволяет значительно уменьшить количество используемых связей между понятиями без потери информации, а также допускает в дальнейшем расширение номенклатуры медицинских понятий синонимичными терминами без изменения логики работы как алгоритмов СППВР, так и базы знаний.

Применение онтологического подхода определяет однозначное использование каждого понятия и исключает его двоякое понимание. Более того, обеспечивается не только создание базы знаний на основе онтологического подхода, но и ее последующее ведение, что особенно актуально для подагры. Это можно подтвердить тем, что федеральные клинические рекомендации, в том числе и по подагре [1, 3], обновляются каждые 3 года за счет уточнения имеющихся сведений о методах диагностики и лечения заболевания.

Использование сочетания семантической сети и фреймового представления базы знаний в качестве основы для разработки структуры базы знаний с учетом онтологического подхода в области диагностики подагры ранее не использовалось, однако онтологический подход для описания подагры уже применялся с целью разработки базы знаний для обработки естественного языка (NLP) [16].

Сравнение разработанной нами структуры базы знаний с работами А.В. Будыкиной и соавт. (2020) [17], К.В. Киселева и соавт. (2018) [18], использующими похожий принцип, но для заболеваний, отличных от подагры, можно представить следующим образом:

В разработанной структуре используется тип понятия «Симптом», разделенные в работах коллег на отдельные типы «Клинический признак» и «Диагностический признак», критерием разделения которых является метод определения. Так, для «Клинического признака» используются методы физикального обследования и консультации врачей специалистов, а для понятий типа «Диагностический признак» результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Использование единого типа понятий позволяет избежать неоднозначности, связанные с понятиями, которые могут быть определены несколькими способами, например, «Частота сердечных сокращений».

В разработанной структуре выделен тип понятий «Синдром», отсутствующий у коллег, который позволяет, с одной стороны, существенно уменьшить базу знаний путем объединения различных понятий в одну группу, с другой, больше соответствовать принятой в медицине системе понятий.

При сравнении нашего продукта со структурой базы знаний, описанной в работе В.В. Грибовой и соавт. [19], были выявлены следующие отличия:

Структура базы знаний коллег содержит в себе понятия типа «Диагноз» и ряд дополнительных к нему сущностей, детализирующих этот тип понятия: «по форме», «по варианту», «по степени тяжести» и «по стадии». В разработанной

нами структуре данная информация не выделяется отдельно и формализуется посредством создания полного перечня допустимых понятий и их объединением посредством родовидовых связей понятий типа «Диагноз». Такой подход позволяет типизировать процесс, что в свою очередь направлено на упрощение последующей разработки алгоритмов СППВР в рамках поставленной цели.

Структура коллег содержит понятия типа «Признак», которые могут быть представлены как простыми сущностями, так и составными. В разработанной нами структуре существует аналогичное деление, представленное использованием двух типов понятий: «Симптом» и «Синдром». Такой подход семантически ближе к принятой терминологии. С точки зрения использования в структуре коллег дополнительных сущностей для детализации типа понятия «Признак» – ситуация аналогична типу понятий «Диагноз».

В системе, разработанной коллегами, признак не связывается напрямую с заболеванием, и в обязательном порядке требуется использовать симптомокомплекс. В нашей системе симптомокомплекс не выделяется отдельно, однако его аналогом в системе является тип связи «Относится», который используется для описания

связей между типами понятий «Симптом», «Синдром» и «Диагноз». Такая система позволяет уменьшить объем базы знаний без потери хранящихся в нем знаний.

При попытке сравнить разработанную нами структуру базы знаний с другими научными работами, связанными с разработкой или использованием СППВР в области диагностики подагры, не было найдено программного продукта или его компонента, в основе которого бы использовались методы, относящиеся к инженерии знаний.

В ходе поиска были найдены программные решения, построенные на основе методов машинного обучения [16, 20], однако такие системы не обладают базой знаний, что не позволяет использовать их для сравнения.

Заключение

Разработана структура базы знаний в области диагностики подагры, построенная на верифицированных экспертами данных. В структуре используется онтологический подход и сочетание двух моделей представления знаний: семантической сети и фреймовой модели. База знаний содержит разработанные ранее информационные объекты [15], разделенные на 7 типов понятий и 11 типов связей.

Литература

1. *Подагра: руководство для врачей общей практики (семейных врачей)*. М.; 2015:28.
2. Кондрашов А.А., Клименко А.А., Шостак Н.А. Ведение пациентов с подагрой: фокус на поражение почек. *Лечебное дело*. 2021;(3):51–56. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12359.
3. Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:464.
4. Кириллова Э.Р. Возможности ультразвукового исследования в диагностике подагры. *Практическая медицина*. 2018;16(7):117–118. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-117-118.
5. Руголь Л.В., Сон И.М., Меньшикова Л.И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(3):34. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-9.
6. Сон И.М., Иванова М.А., Соколовская Т.А., Люцко В.В., Дежурный Л.И. Деятельность и обеспеченность врачами-ревматологами в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):134–142. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-134-142.
7. Журавлёва В.А., Фёдоров Л.В. Подагра: трудности и ошибки своевременной диагностики. *Практикующий лікар*. 2019;3:32–38.
8. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;2:6–15.
9. Фролов С.В., Куликов А.Ю., Остапенко О.А., Стрыгина Е.В. Системы поддержки врачебных решений в медицине. *Научный журнал*. 2018;9(32):9–16.
10. Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. *Инженерия знаний. Модели и методы*. СПб.: Издательство «Лань»; 2016:324.
11. Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий. *Врач и информационные технологии*. 2020;1:27–37. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37.
12. Varghese J., Kleine M., Gessner S.I., Sandmann S., Dugas M. Effects of computerized decision support system implementations on patient outcomes in inpatient care: a systematic review. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* 2018;25(5):593–602. DOI: 10.1093/jamia/ocx100.
13. Кобринский Б.А., Таперова Л.Н. Модель понятийно-образных (лингво-образных) фреймов для медицинских интеллектуальных систем. В сб.: *Тринадцатая национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием: труды конференции*. Белгород: Издательство БГТУ; 2012:318–326.
14. Zeshan F., Mohamad R. Medical ontology in the dynamic healthcare environment. *Procedia Computer Science*. 2012;10:340–348. DOI: 10.1016/j.procs.2012.06.045.
15. Осмоловский И.С., Зарубина Т.В., Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Клименко А.А. Разработка номенклатуры понятий и логических схем по амбулаторному ведению пациентов с подагрой. *Вестник РГМУ*. 2021;(2):51–67. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.014.
16. Osborne J.D., Booth J.S., O’Leary T., Mudano A., Rosas G., Foster P.J. et al. Identification of gout flares in chief complaint text using natural language processing. *AMIA. Annu. Symp. Proc.* 2021;2020:973–982.
17. Бudyкина А.В., Тихомирова Е.В., Киселев К.В., Зарубина Т.В., Раузина С.Е., Федоров Е.Д. и др. Формализация знаний о желудочно-кишечном кровотечении неясного генеза для использования в интеллектуальных системах поддержки принятия врачебных решений. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;27(4):98–101. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16741.
18. Киселев К.В., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Потехина А.В., Осяева М.К. и др. Разработка архитектуры базы знаний системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на графовой базе данных. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;3(33):42–48. DOI: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.042-048.
19. Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений. *Онтология проектирования*. 2018;8(1):58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.
20. Bahra G., Wiese L. Classifying leukemia and gout patients with neural networks. In: *Database and expert systems applications*. Springer International Publishing; 2018:150–160. DOI: 10.1007/978-3-319-99133-7_12.
4. Kirillova E.R. Role of ultrasonography in diagnosing gout. *Practical Medicine*. 2018;16(7):117–118. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-8-117-118.
5. Rugoll L.V., Son I.M., Menshikova L.I. Influence of primary care staffing on its performance efficiency. *Social Aspects of Population Health*. 2020;66(3):34. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-9.
6. Son I.M., Ivanova M.A., Sokolovskaya T.A., Liutko V.V., Dezhurny L.I. Activity and the density of rheumatologists in Russian Federation. *Car-*

- diovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):134–142. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-134-142.
7. Zhuravljova V.A., Fjodorov L.V. Gout: difficulties and errors of timely diagnosis. *Practicing Physician*. 2019;3:32–38. (In Russ.).
 8. Ludupova E.Y. Medical errors. Literature review. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2016;2:6–15. (In Russ.).
 9. Frolov S.V., Kulikov A.Ju., Ostapenko O.A., Strygina E.V. Medical decision support systems in medicine. *Scientific Magazine*. 2018;9(32):9–16. (In Russ.).
 10. Gavrilova T.A., Kudrjavcev D.V., Muromcev D.I. Knowledge Engineering. Models and Methods. Saint Petersburg: Publisher "Lan"; 2016: 324. (In Russ.).
 11. Rebrova O.Yu. Life cycle of decision support systems as medical technologies. *Medical Doctor and IT*. 2020;1:27–37. (In Russ.). DOI: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37
 12. Varghese J., Kleine M., Gessner S.I., Sandmann S., Dugas M. Effects of computerized decision support system implementations on patient outcomes in inpatient care: a systematic review. *J. Am. Med. Informatics. Assoc.* 2018;25(5):593–602. DOI: 10.1093/jamia/ocx100.
 13. Kobrinskiy B.A., Taperova L.N. A model of conceptual-figurative (linguo-figurative) frames for medical intelligent systems. In: The Thirteenth national conference on artificial intelligence with international participation): Proceedings of the conference. Belgorod: Publisher BSTU; 2012:318–326. (In Russ.).
 14. Zeshan F., Mohamad R. Medical ontology in the dynamic healthcare environment. *Procedia Computer Science*. 2012;10:340–348. DOI: 10.1016/j.procs.2012.06.045.
 15. Osmolovsky I.S., Zarubina T.V., Shostak N.A., Kondrashov A.A., Klimenko A.A. Development of medical nomenclature and algorithms for diagnosis and treatment of gout in outpatient settings. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021;2:55–62. (In Russ.). DOI: 10.24075/vrgmu.2021.014.
 16. Osborne J.D., Booth J.S., O'Leary T., Mudano A., Rosas G., Foster P.J. et al. Identification of gout flares in chief complaint text using natural language processing. *AMIA. Annu. Symp. Proc.* 2021;2020:973–982.
 17. Budykina A.V., Tikhomirova E.V., Kiselev K.V., Zarubina T.V., Rauzina S.E., Fedorov E.D. et al. Formalization of knowledge about gastrointestinal bleeding of unknown origin for use in intelligent clinical decision support systems. *Journal of New Medical Technology*. 2020;27(4):98–101. (In Russ.). DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16741.
 18. Kiselev K.V., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V., Potekhina A.V., Osyaeva M.K. et al. Development of knowledge base architecture for clinical decision support system based on graph database. *Medical Technology Assess. Choice*. 2018;3(33):42–48. (In Russ.). DOI: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.042-048.
 19. Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. Medical diagnostics ontology for intelligent decision support systems. *Ontology Decision*. 2018;8(1):58–73. (In Russ.). DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.
 20. Bahra G., Wiese L. Classifying leukemia and gout patients with neural networks. In: Database and expert systems applications. Springer International Publishing; 2018:150–160. DOI: 10.1007/978-3-319-99133-7_12.

Информация о вкладе авторов

Осмоловский И.С. – формирование информационных объектов (структура базы знаний), анализ предоставленной информации от экспертов, техническая верификация информационных объектов, написание рукописи и формирование таблиц и рисунков.

Зарубина Т.В. – руководство работой, разработка дизайна исследования, подготовка рукописи.

Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. – помощь в написании клинической части текста рукописи.

Осмоловская М.С. – помощь в написании рукописи, приведение статьи в вид, соответствующий требованиям журнала.

Information on author contributions

Osmolovsky I.S. – creation of information objects (knowledge base structure), analysis of information provided by the experts, technical verification of information objects, writing the manuscript, and creation of tables and figures.

Zarubina T.V. – supervision over the study, contribution to study design, and contribution to preparing the manuscript.

Shostak N.A., Klimenko A.A., and Kondrashov A.A. – contribution to writing the clinical part of the manuscript.

Osmolovskaya M.S. – contribution to writing the manuscript and formatting the paper according to the requirements of the journal.

Сведения об авторах

Осмоловский Иван Сергеевич, аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8974-8183.

E-mail: Osmolovsky_Ivan@bk.ru.

Зарубина Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по информационным системам в здравоохранении. ORCID 0000-0002-4403-8049.

E-mail: tv.zarubina.57@gmail.com.

Шостак Надежда Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4669-1006.

E-mail: nshostak44@mail.ru.

Клименко Алеся Александровна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7410-9784.

E-mail: aaklimenko@yandex.ru.

Information about the authors

Ivan S. Osmolovsky, Postgraduate Student, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0002-8974-8183.

E-mail: Osmolovsky_Ivan@bk.ru.

Tatiana V. Zarubina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Medical Cybernetics and Informatics, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Chief External Expert for Information Systems in Healthcare. ORCID 0000-0002-4403-8049.

E-mail: tv.zarubina.57@gmail.com.

Nadezhda A. Shostak, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0003-4669-1006.

E-mail: nshostak44@mail.ru.

Alesya A. Klimenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0002-7410-9784.

E-mail: aaklimenko@yandex.ru.

Artem A. Kondrashov, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0001-9152-3234.

E-mail: kaartenm@gmail.com.

Кондрашов Артем Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9152-3234.

E-mail: kaartenm@gmail.com.

Осмоловская Мария Сергеевна, студент педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2989-2447.

E-mail: osmolovskaya.masha@mail.ru.

 **Осмоловский Иван Сергеевич**, e-mail: Osmolovsky_Ivan@bk.ru.

Maria S. Osmolovskaya, Student, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0003-2989-2447.

E-mail: osmolovskaya.masha@mail.ru.

 **Ivan S. Osmolovsky**, e-mail: Osmolovsky_Ivan@bk.ru.

Received April 04, 2022

Поступила 04.04.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-159-165>
УДК: 616-71

Подходы к управлению медицинским оборудованием: от теории к практике

Н.И. Милиневский, Г.В. Артамонова, Я.В. Данильченко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Управление оборудованием является неотъемлемой частью цикла оказания медицинской помощи (МП). Отсутствие или плохое функционирование современных, безопасных и эффективных медицинских устройств и оборудования снижают объем и качество оказания медицинских услуг.

Цель: провести исследование существующих подходов к управлению медицинским оборудованием (МО) в практике отечественного и зарубежного здравоохранения. Методологическим инструментом выступил контент-анализ, посредством которого проведен анализ зарубежных и отечественных полнотекстовых источников по базам данных PubMed/MEDLINE, eLIBRARY с 2002 по 2022 гг. Авторами настоящего исследования представлены обобщенные принципы, достоинства и недостатки управления оборудованием, а также опыт разных стран в управлении оборудованием.

Выводы: 1. Проблемы закупок, модернизации и обслуживания оборудования в области здравоохранения также актуальны, как и в других сферах деятельности. 2. На сегодняшний день отсутствует четкое представление руководителей в отношении построения системы управления ресурсами. 3. В отечественной литературе существует дефицит прикладных исследований в области анализа современных подходов к управлению МО.

Ключевые слова:	управление оборудованием, обеспечение ресурсами, эффективность использования оборудования, планирование закупок.
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:	Милиневский Н.И., Артамонова Г.В., Данильченко Я.В. Подходы к управлению медицинским оборудованием: от теории к практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(3):159–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-159-165 .

Approaches to medical device management: from theory to practice

Nikolai I. Milinevsky, Galina V. Artamonova, Yana V. Danilchenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Equipment management is an integral part of the health care delivery cycle. The absence or poor functioning of modern, safe, and effective medical devices and equipment reduces the volume and quality of medical services.

Aim. The purpose of this study was to analyze existing approaches to medical equipment management in the practice of domestic and foreign health care. The content analysis was used as the methodological tool aimed at performing the analysis of foreign and domestic full-text sources in the PubMed/MEDLINE and eLIBRARY databases from 2002 to 2022. The authors of this study presented generalized principles, advantages, and disadvantages of equipment management as well as the experience of different countries in equipment management.

Данильченко Яна Владимировна, e-mail: daniyv@kemcardio.ru.

Conclusions. 1) The problems of procurement, modernization, and maintenance of equipment in health care are as relevant as in other areas of activity. 2) There is currently a lack of a clear view of managers regarding the construction of resource management. 3) There is a lack of applied research in the domestic literature in the analysis of modern approaches to medical equipment management.

Keywords:	equipment management, provision of resources, efficiency of equipment use, procurement planning.
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:	Milnevsky N.I., Artamonova G.V., Danilchenko Y.V. Approaches to medical device management: From theory to practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(3):159–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-159-165 .

Введение

В настоящее время вопросы эффективного управления медицинским оборудованием (МО) тесным образом связаны с проблемой повышения качества медицинских услуг. МО является ключевым материальным ресурсом для учреждений любого уровня [1]. Системный подход в управлении оборудованием – одна из приоритетных стратегических целей в менеджменте здравоохранения в вопросах эффективного оказания медицинской помощи (МП) населению [2].

Отсутствие современных, безопасных, эффективных и хорошо функционирующих медицинских устройств и оборудования ухудшает предоставление медицинских услуг, приводит к нежелательным и летальным исходам для пациентов, а также создает существенные риски для системы здравоохранения и национальной безопасности в целом [3, 4]. Особенно ярко это можно наблюдать в современных реалиях и пандемии COVID-19, которая бросила беспрецедентный вызов системам здравоохранения всех стран мира, оказала влияние на медицинскую, психологическую и социально-экономическую сферы жизни людей. На сегодняшний день COVID-19 представляет собой, вероятно, самую большую угрозу, с которой столкнулось общество в XXI веке [5, 6]. Поскольку зарегистрированные случаи смерти превысили 2 млн человек во всем мире, страны продолжают проводить политику, обеспечивающую баланс между потребностями здравоохранения и экономическими рисками, однако стратегическая международная координация и сотрудничество остаются бессистемными [7, 8]. В решении любой проблемы важно опираться на лучшие практики. На этом основании тема, обозначенная в заголовке статьи, имеет высокую теоретическую и прикладную ценность.

Цель: провести анализ существующих подходов к управлению МО в отечественном и зарубежном здравоохранении.

Материал и методы

В качестве метода исследования выбран контент-анализ научных текстов. Для этого проведено исследование зарубежных и отечественных полнотекстовых источников по базам данных PubMed/MEDLINE, eLIBRARY с 2002 по 2022 гг. Критерием включения явились статьи, в которых присутствовали ключевые слова: управление ресурсами, обеспечение ресурсами, внутренняя система управления, механизм анализа затрат, эффективность медицинского оборудования, дорогостоящее МО, планирование

закупок, износ и старение оборудования, ограниченные ресурсы. Всего зарубежных источников, удовлетворяющих критериям, было 613, в том числе отечественных – 87. В настоящем обзоре использовано 37 источников, в том числе 22 зарубежных и 15 отечественных.

Результаты и обсуждение

Управление оборудованием является необходимым условием качественного оказания МП [9, 10]. Страны с ограниченными технологическими или производственными мощностями для оказания МП в значительной степени зависят от импорта МО [7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала общие рекомендации по управлению оборудованием, которые включают в себя выбор и покупку, распределение и установку, использование, ремонт, техническое обслуживание (ТО) и утилизацию [9].

K. Diaconu и соавт. провели исследование, в котором отметили, что от 40 до 70% медицинской техники в условиях нехватки ресурсов неисправна, не используется или непригодна для использования по назначению. Неразборчивые методы закупок, несоответствие в разработке технологий и спросе, высокие затраты, а также проблемы с установкой, обслуживанием и обучением персонала – все это способствует усугублению данной проблемы [2]. Странам с низким и средним уровнем дохода особенно не хватает регулирующих органов или потенциала в области биомедицинской инженерии, чтобы понимать, какие медицинские технологии подойдут, например, для использования в суровых климатических условиях. Для развивающихся стран проблема осложняется тем, что проверенные производители ориентированы на потребителей на прибыльных рынках в экономически развитых странах с высоким уровнем платежеспособности к покупке и последующему обслуживанию МО, что сказывается на качестве закупаемой техники и сервисных интервалах ее обслуживания. Услуги по установке, профилактическому и корректирующему ТО и программы обучения пользователей также традиционно отсутствуют в странах с низким и средним доходом, что приводит к небезопасным методам обращения с устройствами с потенциально вредными последствиями для пациентов и персонала – например, неправильной калибровки или нарушению эксплуатационных требований [2].

В отчетах ВОЗ еще в 1986 г. показано, что в большинстве стран не хватает надлежащих средств ремонта и ТО, инфраструктуры, профессионально подготовленного

персонала и логистической поддержки, что приводит к растрате ограниченных ресурсов и/или их неэффективному использованию [9].

В нашей стране в условиях ограниченных ресурсов и нарастающих потребностей, особенно в бюджетной сфере здравоохранения, существует дефицит по всем основным видам ресурсов, включая материально-техническое обеспечение, которое, как правило, характеризуется моральным и физическим устареванием [1, 11]. Ключевой проблемой бюджетного здравоохранения общепринято считать дефицит финансирования, вызванный построенной системой финансирования отрасли, в которой основным источником поступления денежных средств являются аккумулируемые фондом обязательного медицинского страхования взносы работодателей [12, 13]. Средства бюджетной системы Российской Федерации могут выделяться на финансирование отдельных задач и направлений, на национальные проекты, высокотехнологичную МП. Поступающих в бюджетные учреждения здравоохранения средств зачастую хватает лишь на поддержание текущей деятельности, при этом своевременное обновление фондов не представляется возможным [13–15].

По мнению В.П. Косолапова и соавт., в части материально-технического и ресурсного обеспечения наблюдается ряд системных проблем, особенно это касается населенных пунктов, находящихся на удалении от экономических центров регионов страны [13, 16]. В связи с этим выделяют такую проблему отечественной системы здравоохранения, как фактическое отсутствие либо моральное старение МО. Так, например, в крупном республиканском центре (г. Казань), более 48% медицинского оборудования, находящегося на балансе лечебно-профилактических учреждений города, эксплуатируется 6–10 лет и подлежит списанию [17]. Ввиду недостатка финансирования только около половины всей медицинской техники проходит регламентированное ТО. Отсутствие необходимого оборудования снижает удовлетворенность пациентов объемом и качеством МП. Потребности организаций здравоохранения в медицинской технике и материальных ресурсах за последние годы удовлетворяется лишь на 30–40%. В результате этого в стационарных и амбулаторно-поликлинических медицинских организациях эксплуатируется до 80% технически изношенной и морально устаревшей техники, при этом грамотное и рациональное перераспределение уже имеющегося на балансе оборудования позволяет быстрее оказывать диагностическую помощь населению крупного города [18].

Согласно данным аудита эффективности использования МО, проведенного в Воронежской области, уровень изношенности МО в некоторых учреждениях составлял свыше 70% [19], а его поставки проводились со значимыми отклонениями от установленных сроков – порядка 20% закупленного оборудования поступало в организации несвоевременно. Анализ простоя оборудования показал, что кроме причин, повлекших несвоевременный ввод оборудования в эксплуатацию, простои в ходе его использования обусловлены как техническими неисправностями, так и ремонтом помещения, наличием неповеренного оборудования, отсутствием разрешительных документов на право эксплуатации, отсутствием официальной технической документации на русском языке, а также отсутствием квалифицированных кадров и расходных материалов для проведения медицинских манипуляций. Наибольшая доля (около 48%) приходилась на

простои, причина которых – техническая неисправность оборудования. Длительность простоев составляла от недели до полутора лет. Процесс ввода оборудования в эксплуатацию осложнялся поставкой техники, не соответствующей техническому заданию, аварийными ситуациями и последующим длительным ремонтом, а также невостребованностью закупленного оборудования. Выявленные недочеты являются следствием слабой организации работы руководителей медицинских организаций по своевременному плановому вводу и эффективной бесперебойной эксплуатации оборудования [15].

ВОЗ считает, что современный комплексный системный подход в управлении, выявление передовой практики и наиболее распространенных ошибок в закупках медицинской техники и распределении ресурсов может привести к улучшению управления и применения медицинской техники. Все это поможет обеспечить более эффективное использование оборудования в условиях ограниченных финансовых ресурсов и приведет к тому, что медицинские устройства будут работать более продолжительный срок [2].

Руководители современных медицинских организаций на всех уровнях отводят значительную роль анализу произведенных затрат и эффективности использования МО, правильному составлению инструкции эксплуатации, стимулированию к его рациональному использованию, а также принятию решения о закупке нового МО, особенно дорогостоящего [20, 21].

В литературе описаны методы информационного управления оборудованием, по средствам которого происходит ежедневный сбор и аккумуляция информации по аспектам доходности, чистой прибыли, а также коэффициента полезного использования оборудования для создания представления и формы ежемесячной базы данных, для принятия решений на основе данных об автономном оборудовании. Чистая приведенная стоимость оценивается путем сравнения бюджета проекта применения оборудования, ожидаемого использования и оценки затрат, чтобы поддержать или отменить принятие решения о покупке нового МО. Внедрение механизма управления МО должно нивелировать недостаточный технико-экономический анализ потребности в его закупке на этапе подачи заявки. По мнению M. Zhang и соавт. [22], создание и внедрение такого механизма улучшит последствия явлений недостаточного технико-экономического обоснования необходимости приобретения оборудования на этапах формирования и применения бюджета, впоследствии будут предотвращены такие проблемы, как простаивающее оборудование после покупки, невысокий коэффициент полезного использования, ограниченное развитие функционала и отсутствие целевых пациентов для работы с новым оборудованием, а также будут контролироваться затраты бюджета на МО. Все эти действия позволят повысить качество и эффективность оказания своевременной и высокотехнологичной МП пациентам в стационаре, уровень их удовлетворенности, а также конкурентоспособность учреждения в целом [10, 22, 23].

Исследования M. Giaccotti и соавт. [24], а также M. Bahrami и соавт. [25] показали, что механизм оценки эффективности, основанный на построении информации для крупного автономного МО и его поддержки для принятия решения о покупке, имеет большое значение для увеличения срока службы оборудования, получения максимального эффекта и сокращения экономических

потерь [24, 25]. В ряде исследований описаны сравнения условий эксплуатации приобретенного оборудования по пяти измерениям (производительность и функционал оборудования, коэффициент полезного использования, доступность ТО, научная и исследовательская ценность) [26, 27]. Для обеспечения научного управления МО с помощью программы поддержки принятия решения об одобрении новой заявки на его приобретение были разработаны объективные показатели пост-оценки с различных точек зрения, включая сочетание количественных и качественных показателей, показателей социальной и экономической эффективности [28, 29].

ТО является ключевым процессом на протяжении всего жизненного цикла каждого медицинского устройства. Планирование ТО также требует оценки ряда параметров, включая то, как часто оно используется, его предполагаемое целевое использование, а также риск, связанный с применением и частотой вероятных поломок оборудования [30].

Наиболее часто в медицинских организациях встречаются два основных типа ТО: плановое и внеплановое. Плановое обслуживание включает в себя манипуляции, выполняемые в запланированное время для уменьшения износа в результате использования или возникновения функциональных поломок (часто называемого «профилактическим обслуживанием»). Внеплановое ТО – ремонт оборудования (т. е. его восстановление), а также его списание и замена, когда ремонт не возможен из-за затрат или морального износа [31].

ТО требует значительных человеческих и финансовых ресурсов, поэтому оценка эффективности любых программ ТО строго связана с оптимизацией использования имеющихся на сегодняшний день в организации материальных ресурсов [32].

Е. Iadanza и соавт. [30] продемонстрировали возможности применения доказательного метода для ТО. Первым шагом этого процесса была классификация заказов на ремонтные работы с использованием набора кодов и анализом записей о плановом и внеплановом ТО МО, что позволило выявить проблемы, связанные с возможными ошибками в организации данного этапа. Вторым шагом стала разработка набора ключевых показателей эффективности ТО МО. Анализ неисправностей выявил, что основная проблема заключалась в необходимости более точного описания выполненных работ по ТО. Кроме того, определялись показатели эффективности технологических, организационных и финансовых аспектов. Технологические проблемы чаще были связаны с планированием. Для достоверной оценки фактической доступности оборудования и времени устранения неполадок данные должны обновляться в режиме реального времени. Таким образом, классификация и анализ позволяют внедрить инновационный инструмент, характеризующий классы оборудования с точки зрения обнаруженных проблем и отказов. По мнению исследователей, реализация этого подхода может привести к существенной оптимизации использования человеческих, технологических и материальных ресурсов в здравоохранении [30].

Создание и внедрение механизма анализа затрат и эффективности МО в учреждениях здравоохранения имеет определяющее значение для научного обоснования системы управления МО. В этом смысле научный анализ: 1) играет положительную роль в достижении экономического, количественного, цифрового управления

МО и в качественном преодолении этапа управления, основанного на субъективном мнении и опыте; 2) может помочь структурным подразделениям составить целостную картину учета затрат, экономических и социальных выгод, преодолеть ориентированное на выгоду мышление или использовать оборудование высокого уровня без учета затрат; 3) снизит уязвимость, потери и эксплуатационные расходы, повысит экономическую стабильность, что, безусловно, необходимо для повышения уровня управления и конкурентоспособности современных медицинских организаций [23].

Очевидно, что для эффективного управления МО требуются не только значительные интеллектуальные, материальные, но и технические резервы в виде компьютерных программ и баз данных, работающие в режиме реального времени. Большинство менеджеров здравоохранения, врачей и медсестер не знакомы с основными современными концепциями управления оборудованием. Ввиду недостаточного финансирования этой области данным вопросам уделяется мало политического и административного внимания. В результате тратятся ресурсы в виде неиспользуемого и непригодного к использованию оборудования. Кроме того, исследований по теме управления оборудованием в больницах крайне мало. Но имеющийся опыт в этой области показывает, что менеджеры и врачи самостоятельно решают проблемы технического обеспечения. Например, в одном из штатов Индии для устранения необходимости в специальных лампах, применяемых в операционных (которые труднодоступны и обладают высокой стоимостью), персонал адаптировал держатель операционной лампы для использования обычной бытовой лампочки мощностью 200 Вт. Аналогичный пример модификации оборудования с помощью простых и доступных средств был отмечен в другой больнице: сотрудники заменили колеса тележек пациентов на более прочные, что решило проблему многократной поломки из-за плохого состояния коридоров для перевозки пациентов между отделениями [33].

В некоторых государственных медицинских центрах Танзании в каждой палате велся систематический учет оборудования. Чтобы сделать систему максимально прозрачной, список оборудования в отделении был вывешен на видном месте на стене. Это позволило легко идентифицировать неработающее или отсутствующее оборудование. Такую систему прозрачности в управлении оборудованием следует рассматривать как одну из лучших практик в этой области. Для решения проблемы дорогостоящего водопровода в одной из больниц Африки персонал сконструировал недорогую подставку для емкости с водой для мытья рук в каждой палате. Устройство отличалось не только низкой стоимостью, но и требовало минимального обслуживания и не нуждалось в электричестве [33].

Примеры демонстрируют, как простые локальные модификации могут решить проблемы с обслуживанием оборудования с минимальными затратами [33].

Современные тенденции развития отечественной экономики, связанные с недостаточной инновационной активностью предприятий, продолжают оставаться на лидирующих позициях. Одной из ключевых проблем является тема модернизации производственного процесса. Многие продолжают свою деятельность на старом оборудовании, которое используется ежедневно уже более 20 лет. Такая ситуация крайне негативно влияет как на производитель-

ность труда, так и на прямое отставание российских компаний в самих технологиях производства. Проблема старения и обновления оборудования описывается не только в сфере здравоохранения, но и в тяжелой промышленности. Очень частое использование устаревшего оборудования влечет за собой увеличение производственных травм сотрудников. С повышением уровня износа растут и затраты на эксплуатацию и содержание данного оборудования, то есть на его ТО и текущий ремонт. Поэтому все более актуальной становится задача совершенствования и модернизации работы ремонтной службы организаций различного уровня и типа [34].

Аппараты для компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, ангиографические комплексы, ультразвуковые аппараты экспертного класса являются важной частью управления активами больницы. Однако поскольку в настоящее время преобладает явление, которое характеризуется «большим вниманием

к закупкам и меньшим вниманием к управлению», низкая полезность и эффективность некоторого оборудования привели к нецелевой растрате ресурсов [35–37].

Таким образом, в медицинских организациях должна развиваться внутренняя система управления, необходимо постоянно улучшать и совершенствовать процесс обеспечения ресурсами, чтобы увеличить коэффициент их полезного использования [21].

На основе анализа доступной литературы можно сделать следующие выводы: 1. Проблемы закупок, модернизации и обслуживания оборудования в области здравоохранения также актуальны, как и в других сферах деятельности. 2. На сегодняшний день отсутствует четкое представление руководителей в отношении построения системы управления ресурсами. 3. В отечественной литературе существует дефицит прикладных исследований в области анализа современных подходов к управлению МО.

Литература

1. Черепанов В.В., Ямпольский Д.А. Проблемы сферы здравоохранения РФ и возможные пути их решения. *Новая наука: Теоретический и практический взгляд*. 2015;6(2):195–196.
2. Diaconu K., Chen Y.F., Cummins C., Jimenez Moyao G., Manaseki-Holland S., Lilford R. Methods for medical device and equipment procurement and prioritization within low- and middle-income countries: Findings of a systematic literature review. *Global Health*. 2017;13(1):59. DOI: 10.1186/s12992-017-0280-2.
3. Howitt P., Darzi A., Yang G.Z., Ashrafian H., Atun R., Barlow J. et al. Technologies for global health. *Lancet*. 2012;380(9840):507–535. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61127-1.
4. Newbrander W., Waldman R., Shepherd-Banigan M. Rebuilding and strengthening health systems and providing basic health services in fragile states. *Disasters*. 2011;35(4):639–660. DOI: 10.1111/j.1467-7717.2010.01235.x.
5. Попова Н.И., Плотникова П.А., Вьюжанина А.А. Особенности влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. *Молодой ученый*. 2020;46(336):60–62.
6. Карась Д.В., Данильченко Я.В., Бацина Е.А., Попсуйко А.Н., Килижекова Д.В., Артамонова Г.В. Результативность системы менеджмента качества в условиях риска непреодолимой силы (пандемия COVID-19). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3):56–64. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-56-64.
7. Shipley R.J., Brealey D., Haniffa R., Elwell C., Baker T., Lomas D.A et al. Lessons and risks of medical device deployment in a global pandemic. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):e395–e396. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00028-0.
8. Емельянова Е.К., Горошко Н.В., Пацала С.В. Ковидный нигилизм в условиях борьбы с пандемией COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2022;68(1):1. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-1. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1335/30/lang.ru/>
9. Mallouppas A. WHO programme for support to countries in the field of maintenance and repair of hospital and medical equipment. Background Document. Geneva: WHO; 1986. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1985-86/SHS_86.5.pdf
10. Михайлова Ю.В., Францева В.О., Данаев А.Б., Михайлов А.Ю. Оценка пациентами качества медицинской помощи в медицинских организациях первичного звена здравоохранения г. Ставрополя. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание]. 2022;68(1):6. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1340/30/lang.ru/>
11. Миятлиева Э.Д., Саадуева М.М. Проблемы финансового обеспечения системы здравоохранения России в условиях рыночных отношений. *Экономика устойчивого развития*. 2019;38(2):67–69.
12. Буздык Г.А., Олейник Г.С. Проблемы функционирования бюджетно-страховой модели финансирования здравоохранения РФ. *Наука вчера, сегодня, завтра*. 2017;44(10):105–110.
13. Репринцева Е.В. Состояние материально-технической базы амбулаторно-поликлинической сети РФ и экономические аспекты ее формирования. *Вестник НГИЭИ*. 2020;4(107):96–105.
14. Ясаева З.А. Проблемы финансирования здравоохранения РФ. *Экономика и бизнес: теория и практика*. 2019;58(12–3):163–166. DOI: 10.24411/2411-0450-2019-11542.
15. Репринцева Е.В. Механизмы финансирования здравоохранения РФ. *Инов: электронный научный журнал*. 2018;36(3):22. URL: <https://www.innov.ru/science/economy/mekhanizmy-finansirovaniya-zdravookh/>
16. Косолапов В.П., Летникова Л.И., Сыч Г.В., Деряева А.Г., Савченко А.П. Основные проблемные вопросы в общественном здоровье и здравоохранении. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018;17(1):242–249.
17. Амоян Э.Ф., Калинина В.А. Оптимизация использования медицинского оборудования в лечебно-профилактических учреждениях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;11(4):590–591. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10586>
18. Шулаев А.В., Мазитов М.Р., Гатауллин М.Р. Клинико-экономическая эффективность использования медицинского оборудования в муниципальных учреждениях здравоохранения мегаполиса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):779–783.
19. Родюкова В.В. Контрольно-счетная палата Воронежской области: аудит эффективности использования медицинского оборудования. *Вестник АККОР*. 2015;33(1):103–108.
20. Li N.N., Wang C.H., Ni H., Wang H. Efficiency and productivity of county-level Public Hospitals Based on the data envelopment analysis model and malmquist index in anhui, China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017;130(23):2836–2843. DOI: 10.4103/0366-6999.219148.
21. Zhang X., Tone K., Lu Y. Impact of the local public hospital reform on the efficiency of medium-sized hospitals in Japan: An improved slacks-based measure data envelopment analysis approach. *Health Serv. Res*. 2018;53(2):896–918. DOI: 10.1111/1475-6773.12676.
22. Zhang M., Zheng K., Shen Y., Lin Z., Li Z. Hospital networked medical equipment safety management. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2018;42(4):303–304. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2018.04.021.
23. Lu Q. The performance evaluation mechanism based on information construction for large stand-alone medical equipment and its support for decision-making of purchasing. *Iran. J. Public Health*. 2020;49(1):37–45.
24. Giancotti M., Guglielmo A., Mauro M. Efficiency and optimal size of hospitals: Results of a systematic search. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174533. DOI: 10.1371/journal.pone.0174533.
25. Bahrami M.A., Raffei S., Abedi M., Askari R. Data envelopment analysis for estimating efficiency of intensive care units: a case study in Iran. *Int. J. Health Care Qual. Assur*. 2018;31(4):276–282. DOI: 10.1108/IJHC-QA-12-2016-0181.
26. Wang S., Cheng S., Zhou X., Mao Y., Li Y., Long G. et al. Construction of medical equipment-based doctor health monitoring system. *J. Med. Syst*. 2019;43(5):138. DOI: 10.1007/s10916-019-1255-z.
27. Tani Y., Fujiwara K., Suzuki T., Ogasawara K. Examination of the important factor during implementation of the medical equipment and hospital information system using the correlation analysis. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2019;75(5):429–437. DOI: 10.6009/jjrt.2019_JSRT_75.5.429.

28. Cao H., Zhang J., Liu Y. Exploration of medical equipment management development in public hospitals. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2019;43(1):65–68. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.01.017.
29. Hayhurst C. Powering down retirement strategies for medical equipment. *Biomed. Instrum. Technol.* 2019;53(1):12–23. DOI: 10.2345/0899-8205-53.1.12.
30. Iadanza E., Gonnelli V., Satta F., Gherardelli M. Evidence-based medical equipment management: A convenient implementation. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2019;57(10):2215–2230. DOI: 10.1007/s11517-019-02021-x.
31. Italian Ministry of Health Recommendation number 9: Prevention of adverse events resulting in failure of medical devices or electromedical equipment. URL: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_844_allegato.pdf
32. Wang B., Furst E., Cohen T., Keil O.R., Ridgway M., Stiefel R. Medical equipment management strategies. *Biomed. Instrum. Technol.* 2006;40(3):233–237. DOI: 10.2345/i0899-8205-40-3-233.1.
33. Mavalankar D., Raman P., Dwivedi H., Jain M.L. Managing equipment for emergency obstetric care in rural hospitals. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004;87(1):88–97. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.07.003.
34. Купцов А.В. Анализ систем управления ремонтами на предприятиях машиностроения (на примере ОАО «Газ»). *Экономический анализ: теория и практика*. 2010;30(195):16–20.
35. Gavurová B., Kováč V., Fedáčko J. Regional disparities in medical equipment distribution in the Slovak Republic – a platform for a health policy regulatory mechanism. *Health Econ. Rev.* 2017;7(1):39. DOI: 10.1186/s13561-017-0176-0.
36. Stefko R., Gavurova B., Kocisova K. Healthcare efficiency assessment using DEA analysis in the Slovak Republic. *Health Econ. Rev.* 2018;8(1):6. DOI: 10.1186/s13561-018-0191-9.
37. Flokou A., Aletras V., Niakas D. A window-DEA based efficiency evaluation of the public hospital sector in Greece during the 5-year economic crisis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177946. DOI: 10.1371/journal.pone.0177946.

References

1. Cherepanov V.V., Yampol'skiy D.A. Problems in health care in the Russian Federation and possible ways of solving them. *Novaya Nauka: Teoreticheskiy i Prakticheskiy Vzglyad*. 2015;6(2):195–196. (In Russ.).
2. Diaconu K., Chen Y.F., Cummins C., Jimenez Moyao G., Manaseki-Holland S., Lilford R. Methods for medical device and equipment procurement and prioritization within low- and middle-income countries: Findings of a systematic literature review. *Global. Health*. 2017;13(1):59. DOI: 10.1186/s12992-017-0280-2.
3. Howitt P., Darzi A., Yang G.Z., Ashrafian H., Atun R., Barlow J. et al. Technologies for global health. *Lancet*. 2012;380(9840):507–535. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61127-1.
4. Newbrander W., Waldman R., Shepherd-Banigan M. Rebuilding and strengthening health systems and providing basic health services in fragile states. *Disasters*. 2011;35(4):639–660. DOI: 10.1111/j.1467-7717.2010.01235.x.
5. Popova N.I., Plotnikova P.A., V'yuzhanina A.A. Features of the effects of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system. *Molodoy Uchenyy*. 2020;46(336):60–62. (In Russ.).
6. Karas D.V., Danilchenko Y.V., Batsina E.A., Popsuyko A.N., Kilizhekova D.V., Artamonova G.V. Quality management system performance under force majeure risk (COVID-19 pandemic). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(3):56–64. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-56-64.
7. Shipley R.J., Brealey D., Haniiffa R., Elwell C., Baker T., Lomas D.A et al. Lessons and risks of medical device deployment in a global pandemic. *Lancet Glob. Health*. 2021;9(4):e395–e396. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00028-0.
8. Emelyanova E.K., Goroshko N.V., Patsala S.V. COVID nihilism in the fight against the COVID-19 pandemic. *Social Aspects of Population Health* [serial online]. 2022;68(1):1. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-1. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1335/30/lang.ru/>
9. Mallouppas A. WHO programme for support to countries in the field of maintenance and repair of hospital and medical equipment. Background Document, Geneva: WHO; 1986. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1985-86/SHS_86.5.pdf
10. Mikhaylova Y.V., Frantseva V.O., Danaev A.B., Mikhaylov A.Y. Patients' assessment of the quality of medical care in medical organizations of primary care in Stavropol. *Social Aspects of Population Health* [serial online] 2022;68(1):6. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1340/30/lang.ru/>
11. Miyattlieva E.D., Saadueva M.M. Problems of financial provision of the health care system in Russia under market relations. *Ekonomika Ustoychivogo Razvitiya*. 2019;38(2):67–69. (In Russ.).
12. Buzdyk G.A., Oleynik G.S. Problems of functioning of the budget-insurance model of health care financing in the Russian Federation. *Nauka Vchera, Segodnya, Zavtra*. 2017;44(10):105–110. (In Russ.).
13. Reprintseva E.V. State of the material and technical basis of the ambulatory-polyclinic network of the Russian Federation and economic aspects of its formation. *Bulletin NGIEI*. 2020;4(107):96–105. (In Russ.).
14. Yasaeva Z.A. Problems of financing of health care of the Russian Federation. *Economy and Business: Theory and Practice*. 2019;58(12–3):163–166. (In Russ.). DOI: 10.24411/2411-0450-2019-11542.
15. Reprinceva E.V. Mechanisms in health financing the Russian Federation. *Innov. Elektronnyy Nnauchnyy Zhurnal* [serial online]. 2018;36(3):22. (In Russ.). URL: <https://www.innov.ru/science/economy/mekhanizmy-finan-sirovaniya-zdravookh/>
16. Kosolapov V.P., Letnikova L.I., Sych G.V., Deryaeva A.G., Savchenko A.P. Main problematic issues in public health and health care. *Sistemnyy Analiz i Upravlenie v Biomeditsinskikh Sistemakh*. 2018;17(1):242–249. (In Russ.).
17. Amoyan E.F., Kalinina V.A. Optimizing the use of medical equipment in medical institutions. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;11(4):590–591. (In Russ.). URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10586/>
18. Shulaev A.V., Mazitov M.R., Gataullin M.R. Clinical and economic efficacy of the medical equipment at municipal health care institutions in megapolis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):779–783. (In Russ.).
19. Rodyukova V.V. Voronezh Oblast Chamber of Accounts: Audit of the effective use of medical equipment. *Vestnik AKSOR*. 2015;33(1):103–108. (In Russ.).
20. Li N.N., Wang C.H., Ni H., Wang H. Efficiency and productivity of county-level Public Hospitals Based on the data envelopment analysis model and malmquist index in anhui, China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017;130(23):2836–2843. DOI: 10.4103/0366-6999.219148.
21. Zhang X., Tone K., Lu Y. Impact of the local public hospital reform on the efficiency of medium-sized hospitals in Japan: An improved slacks-based measure data envelopment analysis approach. *Health Serv. Res.* 2018;53(2):896–918. DOI: 10.1111/1475-6773.12676.
22. Zhang M., Zheng K., Shen Y., Lin Z., Li Z. Hospital networked medical equipment safety management. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2018;42(4):303–304. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2018.04.021.
23. Lu Q. The performance evaluation mechanism based on information construction for large stand-alone medical equipment and its support for decision-making of purchasing. *Iran. J. Public Health*. 2020;49(1):37–45.
24. Giancotti M., Guglielmo A., Mauro M. Efficiency and optimal size of hospitals: Results of a systematic search. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174533. DOI: 10.1371/journal.pone.0174533.
25. Bahrami M.A., Rafiei S., Abedi M., Askari R. Data envelopment analysis for estimating efficiency of intensive care units: A case study in Iran. *Int. J. Health Care Qual. Assur.* 2018;31(4):276–282. DOI: 10.1108/IJHC-QA-12-2016-0181.
26. Wang S., Cheng S., Zhou X., Mao Y., Li Y., Long G. et al. Construction of medical equipment-based doctor health monitoring system. *J. Med. Syst.* 2019;43(5):138. DOI: 10.1007/s10916-019-1255-z.
27. Tani Y., Fujiwara K., Suzuki T., Ogasawara K. Examination of the important factor during implementation of the medical equipment and hospital information system using the correlation analysis. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2019;75(5): 429–437. DOI: 10.6009/jjrt.2019_JSRT_75.5.429.
28. Cao H., Zhang J., Liu Y. Exploration of medical equipment management development in public hospitals. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2019;43(1):65–68. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.01.017.
29. Hayhurst C. Powering down retirement strategies for medical equipment. *Biomed. Instrum. Technol.* 2019;53(1):12–23. DOI: 10.2345/0899-8205-53.1.12.
30. Iadanza E., Gonnelli V., Satta F., Gherardelli M. Evidence-based medical equipment management: A convenient implementation. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2019;57(10):2215–2230. DOI: 10.1007/s11517-019-02021-x.
31. Italian Ministry of Health Recommendation number 9: Prevention of adverse events resulting in failure of medical devices or electromedical equipment. URL: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_844_allegato.pdf

32. Wang B., Furst E., Cohen T., Keil O.R., Ridgway M., Stiefel R. Medical equipment management strategies. *Biomed. Instrum. Technol.* 2006;40(3):233–237. DOI: 10.2345/ii0899-8205-40-3-233.1.
33. Mavalankar D., Raman P., Dwivedi H., Jain M.L. Managing equipment for emergency obstetric care in rural hospitals. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004;87(1):88–97. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.07.003.
34. Kuptsov A.V. Analysis of repair management systems in mechanical engineering enterprises (on the example of JSC "Gas"). *Economic Analysis: Theory and Practice.* 2010;30(195):16–20. (In Russ.).
35. Gavurová B., Kováč V., Fedačko J. Regional disparities in medical equipment distribution in the Slovak Republic – a platform for a health policy regulatory mechanism. *Health Econ. Rev.* 2017;7(1):39. DOI: 10.1186/s13561-017-0176-0.
36. Stefko R., Gavurova B., Kocisova K. Healthcare efficiency assessment using DEA analysis in the Slovak Republic. *Health Econ. Rev.* 2018;8(1):6. DOI: 10.1186/s13561-018-0191-9.
37. Flokou A., Aletras V., Niakas D. A window-DEA based efficiency evaluation of the public hospital sector in Greece during the 5-year economic crisis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177946. DOI: 10.1371/journal.pone.0177946.

Информация о вкладе авторов

Милиневский Н.И. участвовал в разработке концепции статьи, проанализировал имеющиеся мировые и отечественные данные, участвовал в написании текста, подготовил окончательную версию текста.

Артамонова Г.В. предложила направление исследования и концепцию статьи, осуществляла общую компоновку и контроль, участвовала в написании окончательной версии, отредактировала и одобрила ее.

Данильченко Я.В. участвовала в разработке структуры статьи, поиске литературы, написании и редактировании текста, участвовала в подготовке окончательной версии статьи.

Сведения об авторах

Милиневский Николай Игоревич, врач-радиолог, ответственный за радиационную безопасность, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-002-7462-8349.

E-mail: milini@kemcardio.ru.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: artamonova@kemcardio.ru.

Данильченко Яна Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, врач-методист отдела качества, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8308-8308.

E-mail: daniyv@kemcardio.ru.

 **Данильченко Яна Владимировна**, e-mail: daniyv@kemcardio.ru.

Information on author contributions

Milnevsky N.I. contributed to the development of the concept of the article, analyzed the available world and domestic data, participated in writing the text, and prepared the final version of the manuscript.

Artamonova G.V. proposed the direction of research and the concept of article, carried out the overall layout and control, contributed to writing and revising the final version, and approved the manuscript for publication.

Danilchenko Y.V. contributed to developing structure of the article, searching for literature, writing and revising the text, and preparing the final version of the manuscript.

Information about the authors

Nikolay I. Milinevskiy, Radiologist Responsible for Radiation Safety, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-002-7462-8349.

E-mail: milini@kemcardio.ru.

Galina V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department for Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: artamonova@kemcardio.ru.

Yana V. Danilchenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Management Technology Modeling; Physician-Methodologist, Quality Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8308-8308.

E-mail: daniyv@kemcardio.ru.

 **Yana V. Danilchenko**, e-mail: daniyv@kemcardio.ru.

Received June 14, 2022

Поступила 14.06.2022

ВЫШЛА В СВЕТ

**Б.Н. КОЗЛОВ
Д.С. ПАНФИЛОВ**



**ГИБРИДНАЯ
ХИРУРГИЯ
РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ**



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

3'2022
Том 37