

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2023 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 13

№ 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

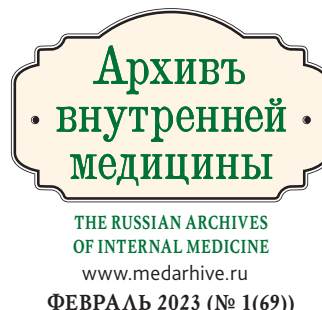
Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 09.01.2023 года
Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-1

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

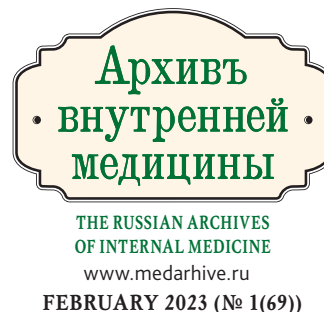
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, DPR)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 09.01.2023
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-1

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, М.З. Гасанов
Уромодулин — биологическая значимость и перспектива клинического применения 5

*А.М. Алиева, Е.В. Резник, Т.В. Пинчук,
Р.А. Аракелян, Р.К. Валиев, А.М. Рахаев,
А.С. Тихомирова, И.Г. Никитин*
Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер
при сердечной недостаточности 14

*И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин, Е.Ю. Пономарева,
С.О. Куликова*
Этиологическая структура инфекционного эндокардита у отдельных категорий
пациентов (обзор литературы) 24

Оригинальные статьи

Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий
Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов
с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией 36

*О.А. Ефремова, Е.В. Бондаренко, Л.А. Камышеникова,
Т.П. Голивец, И.И. Хамнагадаев*
Динамика восстановления пациентов с ишемическим инсультом в зависимости
от показателей артериального давления и его вариабельности 46

*Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров,
И.Г. Никитин*
Хронические заболевания печени и COVID-19: база данных многопрофильного
стационара 57

*С.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Г. Апресян,
Т.В. Ермолова*
Интегральная оценка внутрипеченочного кровотока — новое направление
в неинвазивной диагностике хронических заболеваний печени 65

*В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова, А.Ю. Смирнова,
Е.В. Ефремова*
Диагностика и клиническое значение «скрытых» спектральных нарушений
оксигенации крови у курильщиков с обострением бронхиальной астмы 75

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin, M.Z. Gasanov*
Uromodulin — Biological Significance and Prospects for Clinical Use 5
- A.M. Alieva, E.V. Reznik, T.V. Pinchuk,
R.A. Arakelyan, R.K. Valiev, A.M. Rakhaev,
A.S. Tikhomirova, I.G. Nikitin*
Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure 14
- I.V. Rakitskaya, G.G. Taradin, E.Yu. Ponomareva,
S.O. Kulikova*
Etiological Structure of Infective Endocarditis in Certain Categories
of Patients (Literature Review) 24

ORIGINAL ARTICLE

- Y.S. Kitaeva, E.A. Praskurnichiy*
Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Patients with Hodgkin's Lymphoma
Associated with Pathogenetic Therapy 36
- O.A. Efremova, E.V. Bondarenko, L.A. Kamyschnikova,
T.P. Golivets, I.I. Khamnagadaev*
Recovery Dynamics in Patients with Ischemic Stroke Depending on the Blood
Pressure Indicators and Its Variability 46
- E.Yu. Sitnikova, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov,
I.G. Nikitin*
Chronic Liver Diseases and COVID-19: Database of General Hospital 57
- S.G. Manasyan, S.Yu. Ermolov, A.G. Apresyan,
T.V. Ermolova*
Integral Assessment of Intrathecal Blood Flow — a New Direction in Non-Invasive
Diagnostics of Chronic Liver Diseases 65
- V.V. Gnoevykh1, Yu.A. Shorokhova, A.Yu. Smirnova,
E.V. Efremova*
Diagnosis and Clinical Significance of «Hidden» Spectral Disorders of Blood
Oxygenation Among Smokers with Exacerbation of Bronchial Asthma 75

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2022):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13

УДК 616.61-07:612.398.145.3

EDN: CONTMB

**Е.С. Левицкая^{1*}, М.М. Батюшин¹, М.З. Гасанов²**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

УРОМОДУЛИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

E.S. Levitskaya^{1*}, M.M. Batiushin¹, M.Z. Gasanov²

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Diseases № 2, Rostov-on-Don, Russia

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Diseases № 2, Rostov-on-Don, Russia

Uromodulin — Biological Significance and Prospects for Clinical Use

Резюме

Уромодулин является уникальным белком, вырабатываемым в почках клетками эпителия восходящей толстой части петли Генле. Он реализует физиологические механизмы не только на канальцевом уровне, но и участвует в координации общеорганизменных процессов. Основными функциями уромодулина являются: препятствие камнеобразованию за счет нарушения агрегации солей кальция и реабсорбции воды, координация электролитного баланса, препятствие воспалительным процессам локально и системно. Экспрессия уромодулина и его качественные характеристики находятся под генетическим контролем. В связи с этим патология канальцевого аппарата или мутации генов, кодирующих уромодулин, приводят к развитию первичных или вторичных тубулопатий с дисфункцией других органов и систем. Вместе с тем известно, что уромодулин является не полностью изученным белком как по структуре, так и по особенностям выполняемых им функций. Проведен анализ научно-исследовательских сведений, в том числе экспериментальных работ по изучению уромодулина в отечественных и международных источниках литературы, с изложением полученного материала в данной рукописи.

Ключевые слова: уромодулин, белок Тамма-Хорсфалла, структура, функции, тубулопатии, артериальная гипертензия, обмен ионов, камнеобразование, генетические мутации

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.01.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Гасанов М.З. УРОМОДУЛИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 5-13. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13. EDN: CONTMB

*Контакты: Екатерина Сергеевна Левицкая, e-mail: es.med@mai.ru

*Contacts: Ekaterina S. Levitskaya, e-mail: es.med@mai.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>

Abstract

Uromodulin is a unique protein produced in the kidneys by epithelial cells of the ascending thick portion of the loop of Henle. It implements physiological mechanisms not only at the tubular level, but also participates in the coordination of general body processes. The main functions of uromodulin are an obstacle to prevent stone formation due to a violation of the aggregation of calcium salts and water reabsorption, coordination of electrolyte balance, and an obstacle to inflammatory processes locally and systemically. Moreover, the expression of uromodulin and its qualitative characteristics are under genetic control. In this regard, the pathology of the tubular apparatus or mutations in the genes encoding uromodulin lead to the development of primary or secondary tubulopathies with dysfunction of other organs and systems. At the same time, it is known that uromodulin is an incompletely studied protein both in terms of structure and features of the functions it performs. A thorough analysis of research data, including experimental work on the study of uromodulin in domestic and international literature sources, was carried out, with a presentation of the material in this manuscript.

Key words: *uromodulin, Tamm-Horsfall protein, structure, functions, tubulopathies, arterial hypertension, ion exchange, stone formation, genetic mutations*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.01.2022

Accepted for publication on 12.07.2022

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Gasanov M.Z. Uromodulin — Biological Significance and Prospects for Clinical Use. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 5-13. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-5-13. EDN: CONTMB

АДТЗП — аутосомно-доминантные тубулоинтерстициальные заболевания почек, ВТГ — восходящая толстая часть петли Генле, ГФИ — гликозидфосфатидилинозитол, ИЛ-17, ИЛ-23 — интерлейкин 17, интерлейкин 23, ИМП — инфекция мочевыводящих путей, ОПП — острое повреждение почек, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ХБП — хроническая болезнь почек, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, GCKD — glomerulo-cystic kidney disease (гломеруло-кистозная болезнь почек), HNF1 β — hepatocyte nuclear factor 1 β (ядерный фактор гепатоцитов 1 β), NKCC2 — Na + -K + -2Cl⁻ cotransporter (котранспортер Na + -K + -2Cl⁻), ROMK — renal outer medullary K⁺ channel (почечный наружный медуллярный K⁺ канал), TLR-4 — toll-like receptor 4 (толл-подобный рецептор 4), TRPM2 — transient receptor potential cation channel subfamily M 2 (потенциальный рецепторный катионный канал, подсемейство M, член 2), TRPV5 / TRPV6 — transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 / 6 (канал переходного рецепторного потенциала 5 / 6, член подсемейства V), UMOD — ген уромодулина, ZP — zona pellucida (прозрачная зона)

Введение

История обнаружения уромодулина начинается с 1873 года, когда итальянский исследователь Карло Равина выделил в моче белок цилиндрин и предположил, что он вырабатывается почечными цилиндрами [1]. Игорь Тамм и Франк Хорсфалл в 1950 году установили, что в моче людей и животных содержится гликопротеин, способный предотвращать вирусную гемоглютинацию [2, 3]. В 1985 году Muchmore A.V. и Decker J.M., изучая мочу беременных женщин, выявили белок, способный подавлять экспрессию Т-клеток и моноцитов [4]. В виду его локальной экспрессии в почечных канальцах и способности регулировать местную иммунную реакцию, ученые назвали его уромодулин. В 1987 году Pennica D et al. определили, что уромодулин и белок Тамма-Хорсфалла имеют одинаковую аминокислотную последовательность и, соответственно, являются идентичными белковыми структурами [2]. Позже Muchmore и Decker было установлено, что уромодулин имеет высокое сродство к интерлейкину-1 и может быть растворимой формой рецепторов к интерлейкину-1 [5]. Интерес к свойствам уромодулина и особенностям его метаболизма послужил поводом для его дальнейшего детального изучения в качестве потенциального маркера канальцевой дисфункции. Прогностическая ценность уромодулина сегодня рассматривается не только при первичных заболеваниях почек, но и в ранней диагностике вторичных нефропатий.

Особенности структуры и функции уромодулина

Белковый спектр мочи представлен преимущественно уромодулином. Он экспрессируется только в почках клетками эпителия восходящей толстой части петли Генле (ВТГ) и секретируется в среднем со скоростью 50-100 мг/сут [6, 7]. Это объясняет высокую прогностическую значимость уромодулина в ранней диагностике канальцевой дисфункции любой этиологии. Малая часть уромодулина также экспрессируется в других локусах канальцев, однако эти сведения не являются общепризнанными [8].

Стоит отметить, что в ВТГ уромодулин секретируется в эндоплазматическом ретикулеуме в виде предшественника (84 кДа), который подлежит N-гликозилированию, прикреплению к апикальной поверхности эпителиальной клетки через свой С-концевой пропептид и соединению с гликозидфосфатидилинозитолом (ГФИ). Необходимо обратить внимание, что большая часть уромодулина экспрессируется апикально в просвет канальца, а малая часть имеет базолатеральную секрецию, т.е. — в интерстиций. Затем, под действием гепсидина, через ряд преобразований, из комплекса ГФИ-предшественник-уромодулин в просвет канальцев высвобождается уромодулин в виде гомополимерных филаментов длиной около 2,5 мкм [9]. В моче уромодулин определяется как высокомолекулярный белок, собранный в полимер (рис. 1). Образование уромодулина в эндоплазматическом ретикулеуме

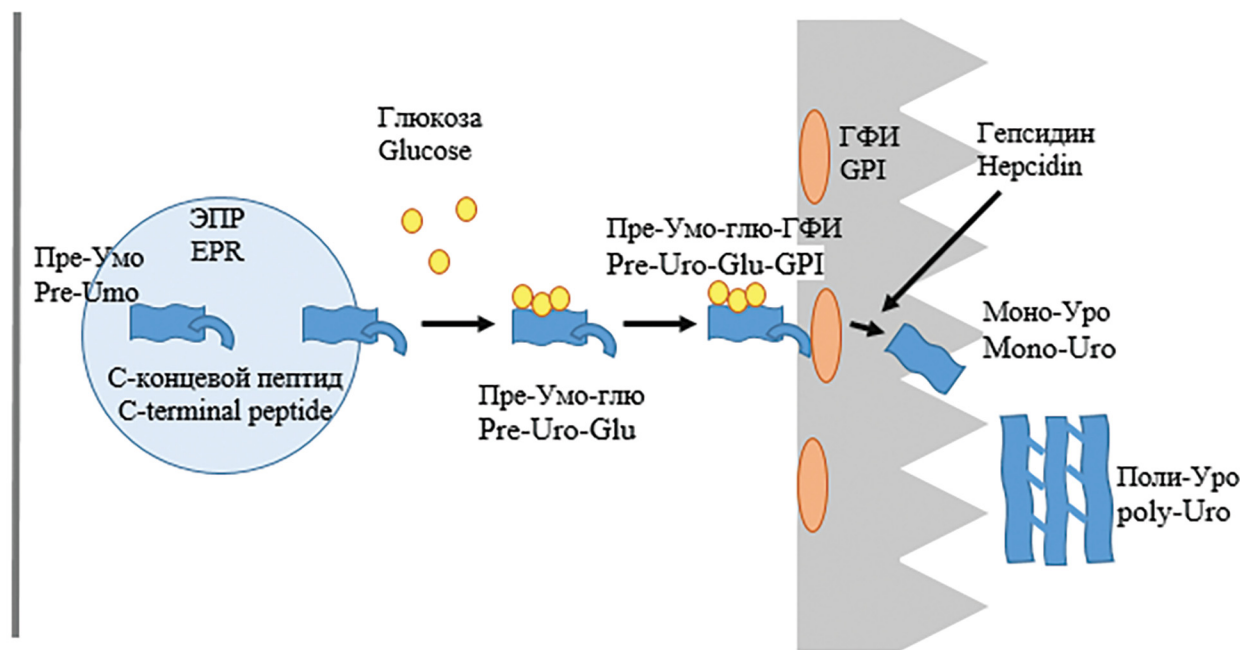


Рисунок 1. Механизм образования уромодулина

Примечание: ЭПР — эндоплазматический ретикулум, Пре-Умо — предшественник уромодулина, Пре-Уро-глю — гликозилированный предшественник уромодулина, ГФИ — гликозилфосфатидилинозитол, моно-Уро — мономер уромодулина, поли-Уро — полимер уромодулина

Figure 1. Mechanism of uromodulin formation

Note: EPR — endoplasmic reticulum, Pre-Umo — uromodulin precursor, Pre-Uro-Glu — glycosylated uromodulin precursor, GPI — glycoside phosphatidylinositol, mono-Uro — uromodulin monomer, poly-Uro — uromodulin polymer

происходит в течение длительного времени, что, вероятно, связано со сложностью формирования третичной структуры [6].

Уромодулин состоит из трех доменов, по строению схожих с эпидермальным фактором роста, которые выполняют функцию межбелкового соединения: центрального домена из 8 цистеинов, функция которого пока неясна; домена ZP (zona pellucida); комплекса для соединения с ГФИ [6]. Функция домена ZP состоит в реализации процессов полимеризации белка, т.е. образования длинных филаментов в моче из гомополимеров. В структуре уромодулина определяется большое количество цистеина, который, предположительно, за счет образования дисульфитных мостиков, формирует сложную трехмерную структуру белка. Общее количество цистеина составляет 48 единиц из 616 аминокислотных оснований [10].

В нормальных условиях гепсидин реализует своё действие в клеточной мембране канальцев. Посредством расщепления уромодулина и высвобождения ZP, гепсидин трансформирует гидрофобную молекулу уромодулина в гидрофильную [11]. Таким образом блокируется внешний гидрофобный участок и обнажается внутренний гидрофильный [12]. При структурном повреждении эпителиальных клеток канальцев возможно формирование функционально неполноценной молекулы уромодулина, и он остается прикрепленным к поверхности клетки, что приводит к появлению малых концентраций уромодулина в моче.

Гелеобразная структура уромодулина определяет его некоторые важные функциональные возможности,

в частности, нарушение агрегации солей кальция и реабсорбции воды, координацию электролитного баланса, связь с патогенной микрофлорой.

Связь уромодулина с камнеобразованием. Взаимосвязь секреции уромодулина и камнеобразования до сих пор является предметом научных дискуссий. Однако, большее количество проведенных исследований свидетельствуют о существовании отрицательной взаимосвязи между обсуждаемым белком и риском образования камней в почках. Установлено, что уромодулин препятствует агрегации солей кальция и способствует его абсорбции. Однако большинство исследований были проведены *in vivo* на лабораторных животных и только малое количество — на пациентах или *in vitro* в ионном растворе, что представляет исследовательский интерес.

В работе Pourmand G. с соавт. (2006) сравнивались две группы пациентов, ранжированных на основании наличия не менее двух эпизодов оксалатного камнеобразования и без анамнеза нефролитиаза [13]. Статистически достоверных отличий по среднесуточному уровню уромодулина в моче между двумя группами получено не было ($p = 0,53$). В то же время, была установлена взаимосвязь низкого уровня уромодулина с наличием бактериурии в группе пациентов с нефролитиазом ($p = 0,0001$). Авторами был сделан вывод о том, что в условиях воспаления уромодулин может приводить к агрегации солей кальция.

Напротив, в недавно проведенном исследовании Tosukhowong P. с соавт. (2018) верифицировали повы-

шенный уровень уромодулина в моче у пациентов с образованием оксалатных камней в анамнезе, которым предварительно назначался известковый порошок, нейтрализующий оксалатную преципитацию [14]. В обзорной статье Aggarwal KP и соавт. (2013), посвященной эффектам уромодулина, представлено заключение, что уромодулин ингибирует связывание солей кальция в моче человека посредством соединения с поверхностью кристаллов кальция, нарушая их агрегацию [15]. В другой экспериментальной работе *in vivo* на лабораторных животных, нокаутных по гену, кодирующему секрецию уромодулина, определялся высокий уровень кальция в моче, что было ассоциировано с высоким риском камнеобразования по сравнению с группой контроля, причем преципитаты кальция обнаруживались в интерстиции, мозговом веществе почек, канальцах и мочевом пузыре [16-18].

Механизм образования камней, преимущественно оксалатов, уратов и фосфатов кальция на фоне снижения производства уромодулина эпителиальными клетками канальцев, до сих пор не изучен. Выделены несколько факторов, связывающих белок Тамма-Хорсфалла с нефролитиазом.

Во-первых, уромодулин контролирует реабсорбцию кальция посредством эпителиального канала TRPV5 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 5), то есть формирует их рецепторное взаимодействие. TRPV5 представляет собой селективный для кальция канал, позволяющий с помощью рецепторного механизма осуществлять трансцеллюлярный транспорт с апикальной на базолатеральную поверхность эпителиальной клетки. Получены данные о том, что TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 5) канал, являющийся гомологом TRPV5 канала и гетерогенно связанный с ним, также находится под опосредованным контролем уромодулина. Поскольку реабсорбция кальция и натрия тесно связаны между собой, часто обнаруживается одновременно гиперкальциурия и гипернатриурия. Данный механизм электролитной реабсорбции связан с единым Na-Ca-обменником, способствующим транспорту электролитов через клетку. Однако в дистальных отделах канальцев транспорт кальция не связан с реабсорбцией натрия [19]. В связи с этим, уромодулин, по всей видимости, отводится ключевая роль в транспорте кальция через клетку. В ряде проведенных исследований было установлено, что у крыс с мутантной формой уромодулина выявляется гиперкальциурия на фоне нормальной экскреции натрия с мочой [20, 21].

Во-вторых, молекула уромодулина в моче имеет отрицательный заряд, что напрямую связано с ингибированием агрегации ионов кальция [1].

В-третьих, существуют данные, которые свидетельствуют, что на камнеобразование в почках влияет компонентный состав мочи, а именно — качественная и количественная полноценность имеющихся макромолекул. То есть, агрегация фосфата и оксалата кальция происходит при низкой концентрации уромодулина в моче, но в присутствии других молекул, которые могут ингибировать или, наоборот, потенцировать

процесс агрегации [22]. К таким молекулам относятся, например, остеопонтин, бикунин, протроминовый фрагмент 1, интер-альфа-трипсин [22]. Этим могут объясняться противоположные результаты исследований, посвященных изучению влияния уромодулина на вероятность образования камней.

Роль уромодулина в инфекционных, воспалительных и иммунных реакциях. Белок Тамма-Хорсфалла играет важную роль в борьбе по снижению риска развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП), выступая в качестве антимикробного протеина. Уромодулин обладает способностью захватывать бактерии посредством полимерной структуры белка, тем самым инактивируя патогенные свойства микроорганизмов. Предполагается, что высокомолекулярные полипептидные цепи уромодулина сходны с рецепторами на уротелии, и по конкурентному механизму связываются с лектином фимбрий уропатогенной микрофлоры (напр., *E. coli*), тем самым нарушая адгезию и колонизацию мочевого тракта [10]. Проведенные исследования демонстрируют низкую вероятность развития ИМП при высоком содержании уромодулина в моче независимо от наличия традиционных факторов риска [23]. У лабораторных животных с дефектом гена, кодирующего экспрессию уромодулина, обнаруживались высокие титры бактерий, выведенных с мочой, и тяжелое течение пиелонефрита [24].

Более того, снижению риска развития инфекционно-воспалительного ответа мочеполовой системы способствует регуляция местного иммунитета уромодулином. Результаты ряда исследований демонстрируют роль уромодулина в формировании не только местного, но и системного иммунного ответа. Предполагается, что уромодулин реализует свое действие при активации макрофагальной системы путем увеличения транскрипта макрофагов и стимуляции хемотаксиса и фагоцитоза [25, 26]. Представлены данные о взаимосвязи секреции уромодулина с нейтрофильной инфильтрацией клеток, моноцитами и дендритными клетками. Уромодулин способствует созреванию последних, действуя через TLR-4 (toll-like receptor 4) сигнальный путь, и тем самым дополнительно потенцирует активность врожденного и приобретенного иммунитета. [26]. Снижение концентрации уромодулина в моче ассоциировано с более высоким содержанием иммунокомпетентных факторов таких как, IgG28 (Immunoglobulin G 28), C3a (complement component 3a), C1q (complement component 1q), фактор Н и ФНО-α (фактор некроза опухоли-α) [27]. Взаимосвязь с клетками проксимальных канальцев сегмента S3 способствует подавлению синтеза почечных цитокинов при высоком содержании уромодулина в моче. Также предполагается, что существует взаимосвязь с системным окислительным стрессом посредством ингибирования TRPM2 (transient receptor potential cation channel subfamily M2) каналов, контролируемых уромодулином [28]. Таким образом, уромодулин оказывает своё нефропротективное действие при гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах. Важно подчеркнуть, что не только

мочевой, но и сывороточный уромодулин представляется перспективным биомаркером прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения [28].

Механизм регуляции иммунного ответа с помощью уромодулина до конца не изучен. Предполагается опосредованное взаимодействие с иммунокомпетентными клетками или с их рецепторным аппаратом.

Имеются данные и о регуляции системного иммунного ответа уромодулином. В проведенной экспериментальной работе Micanovic R. с соавт. в 2015 году было показано, что при дефиците уромодулина развивается системный нейтрофилёз [26]. Авторы связывают полученные данные с усилением цитокинового влияния (ИЛ-23, ИЛ-17) при отсутствии достаточного контроля уромодулина, подчеркивая роль почек в регуляции не только гранулопоэза, но и гомеостаза нейтрофилов. Известна также противовоспалительная способность уромодулина, связанная с подавлением активности почечных цитокинов и лимфокинов — интерлейкина-1, ФНО-α [29].

Подтверждено, что при ишемическом повреждении канальцев, экспрессия уромодулина сдвигается с апикальной поверхности клетки к базолатеральной, что говорит о секреции белка в интерстициальную ткань с целью снижения выраженности ее повреждения [29]. В исследовании, проведенном в когорте пациентов с сепсисом, но без тяжелого острого повреждения почек (ОПП), были получены данные, свидетельствующие, что при более высоких концентрациях уромодулина в крови состояние пациентов более стабильное [25]. Кроме того, в подгруппе пациентов с острым дистресс-синдромом в бронхоальвеолярном лаваже поврежденных легких выделяли уромодулин. Важно отметить, что развитие ОПП было ассоциировано с системным снижением уромодулина и, как следствие, уменьшением иммунного ответа в целом. Авторы выполнили аналогичное исследование на экспериментальных животных с дефицитом и нормальной экспрессией уромодулина при различных вариантах развития сепсиса. Были произведены попытки лечения мономерной формой уромодулина с достижением положительных результатов — улучшением выживаемости животных. Авторы убедительно показывают и приводят патогенетически обоснованные аргументы о защитной роли молекулы уромодулина, выделяющейся почками при генерализованном воспалении [25].

Таким образом, уромодулин является, в том числе, перспективным биомаркером ОПП, а также хронической нефропатии любого генеза. Создание лекарственных препаратов-аналогов уромодулина, по всей видимости, позволит решить обсуждаемые клинические проблемы.

Роль уромодулина в регуляции гомеостаза. Важной функцией уромодулина является контроль гомеостаза за счет контроля реабсорбции таких электролитов, как натрий, калий, магний.

Известно, что в восходящей толстой части петли Генле происходит реабсорбция около 25 % профильтрованного NaCl. Для выполнения обратного

поступления NaCl в ВТГ необходим котранспортер Na + -K + -2Cl- (NKCC2), за счет которого реабсорбируется большая часть натрия, и экспрессия которого также происходит в ВТГ [30]. Уромодулин контролирует деятельность NKCC2 и, таким образом, влияет на механизмы реабсорбции. В экспериментальном исследовании на лабораторных крысах, нокаутных по гену, экспрессирующему уромодулин, было выявлено субапикально нетипичное скопление белка NKCC2 и его нормальное распределение на апикальной части эпителиальной клетки [31]. Более того, объем диуреза при введении фуросемида внутрибрюшинно был меньше в популяции мышей без уромодулина по сравнению с контрольной группой здоровых особей. Установлена роль уромодулина в координации функций и других аквапориновых и электролитных каналов. Так, на основании экспериментальных данных было установлено, что уромодулин способствует экспрессии ЦОГ-2 (циклооксигеназа 2) и, тем самым, улучшает функционирование аквапорина-2 и натрий-водородного обменника [32]. В 2014 году в одном из журналов Американской ассоциации сердца (АНА) были представлены сведения об аутокринном действии ФНО-α на NKCC2 котранспортер, который подавлял его активность [30]. Поэтому связывание уромодулина с ФНО-α позволяет осуществлять дополнительный контроль реабсорбции натрия.

Установлена способность уромодулина напрямую или опосредованно регулировать электролитный обмен ионов калия, хлора, магния, кальция в канальцах нефрона [32].

Участие уромодулина в регуляции реабсорбции натрия объясняет его роль в развитии артериальной гипертензии. Известно, что в экспериментах, связанных с потенцированием экспрессии и секреции уромодулина, возникал натрийурез и тенденция к гипотензии [33, 34], а при его дефиците — к артериальной гипертензии [35-37].

Определена способность уромодулина влиять на баланс реабсорбции/выведения и других электролитов. Для регуляции работы каналов NKCC2, ROMK (renal outer medullary K⁺ channel) и TRPM6 с целью трансцеллюлярного транспорта магния, калия, кальция с апикальной поверхности клетки дистальных канальцев на базолатеральную, необходима экспрессия уромодулина [38-40].

Особенности генетического контроля экспрессии уромодулина

В настоящее время зарегистрировано более 200 мутаций гена, кодирующего экспрессию и секрецию уромодулина (*UMOD*), локализация которых встречается в 3-м, 4-м, 5-м и 8-м экзонах [32, 41, 42]. *UMOD* расположен на 16p12.3 хромосоме [41]. Мутация в *UMOD* приводит к нарушению аминокислотной последовательности по цистеину, что сопровождается изменением в последовательности укладки белка. Таким образом, образуется незрелый уромодулин, который

накапливается внутриклеточно в эндоплазматическом ретикулуме, не имея возможности транспортироваться к апикальной мембране клетки. Учитывая, что молекула уромодулина состоит из 48 остатков цистеина, связанных 24 дисульфидными мостиками, модификации генетических мутаций достаточно вариабельны.

Высокий интерес к уромодулину также обусловлен развитием редких заболеваний почек, связанных, как правило, с гетерозиготными мутациями в *UMOD*. Мознозиготные мутации встречаются гораздо реже [42]. Поскольку клиническое течение и патофизиологические механизмы таких заболеваний схожи, выделена группа аутосомно-доминантных тубулоинтерстициальных заболеваний почек (АДТЗП), к которым относятся семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, медуллярная кистозная болезнь почек 2 типа, гломеруло-кистозная болезнь почек (GCKD) [41]. Перечисленные редкие болезни считаются уромодулин-ассоциированными. Для АДТЗП характерны: гиперурикемия (в том числе, манифестная), фиброз интерстиция, канальцевая атрофия и низкое содержание уромодулина в моче [43]. Тем не менее, описана широкая вариабельность клинических проявлений АДТЗП, даже семейных форм. Механизм повреждения канальцев при АДТЗП сводится к накоплению дефектного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме, повреждению клетки с дальнейшим формированием фиброза канальцев и интерстиция, а также кист. Все эти процессы приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) с разными темпами прогрессирования.

Кроме развития редких АДТЗП, известны также изменения в контролирующем *UMOD*, формирующие неравномерное сцепление с его промотором, а не нарушение аминокислотной последовательности белка. В таком случае возникает повышенная экспрессия уромодулина и формирование сольчувствительной артериальной гипертензии, обусловленной активацией котранспортера натрия хлорида (NKCC2) [42]. Часто артериальная гипертензия сопровождается гиперурикемией, которая может быть объяснена повышенной реабсорбцией уратов совместно с натрием.

Очевидно, что полиморфизм мутаций *UMOD* достаточно велик и мало изучен. Возникают вопросы по реализации эффектов, выполняемых дефектным уромодулином в развитии сопутствующих патологических процессов и, главное, почему при одном варианте генетических мутаций происходит накопление неполноценного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме со снижением его уровня в моче, а при другом варианте, наоборот — наблюдается его повышенная экспрессия?

Регуляция экспрессии и секреции уромодулина

Факторы регуляции экспрессии и секреции уромодулина недостаточно изучены. Кроме генетического контроля имеются данные о ряде факторов эндогенной и экзогенной стимуляции синтеза белка.

Так, печеночный ядерный фактор (HNF1 β) связывается с областями-мишенями ДНК уромодулина и потенцирует его экспрессию [29]. К факторам, увеличивающим содержание уромодулина в моче, относится избыточное поступление NaCl и высокобелковая диета [29]. Имеются данные, свидетельствующие о повышении кальция в моче, ассоциированном с увеличением концентрации уромодулина [44]. С учетом обсуждаемых функций уромодулина, можно предположить, что повышение калия и хлора, также может иметь положительную связь с белком.

В экспериментальных работах на лабораторных крысах было выявлено, что при снижении концентрации ЦОГ-2 уровень уромодулина в моче снижался. Причем авторы указывали на то, что низкие показатели уромодулина могли быть следствием не прямого влияния дефицита ЦОГ-2, а опосредованного, связанного с повреждением ВТГ [45]. В то же время к факторам, приводящим к снижению экспрессии уромодулина, относятся: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, колхицина, антидиуретического гормона, обструкция мочевыводящих путей, гипопункция щитовидной железы [10, 29].

Прогностическая значимость уромодулина и перспективы его использования

По сравнению с биомаркерами гломерулярного повреждения, канальцевые биомаркеры недостаточно широко применяются в клинической практике. В этой связи уромодулин является перспективным показателем нарушения функции почек или их повреждения, благодаря исключительной топики его секреции в канальцах нефрона.

Уромодулин представляется перспективным биомаркером канальцевого повреждения любого генеза и прогрессирования гломерулярных болезней с развитием гломерулярно-тубулярного континуума. В группе пациентов с ХБП снижение уромодулина демонстрирует повышение риска развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [46, 47]. Более того, имеются данные, что уромодулин может быть использован в качестве биомаркера при болезни Фабри и активном волчаночном нефрите [10].

За счет установления прямой ассоциативной взаимосвязи с показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ), очевидно, что низкая концентрация уромодулина в моче может рассматриваться как неблагоприятный предиктор снижения функции почек, в частности, фильтрационной функции при вторичных нефропатиях. В отдельных научно-исследовательских работах отмечается увеличение темпов прогрессирования ХБП и увеличение общего сердечно-сосудистого риска при снижении концентрации уромодулина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [48, 49].

В связи с выполняемыми функциями уромодулина низкий уровень данного белка в моче может быть биомаркером редких генетических аномалий (семейная

ювенильная гиперурикемическая нефропатия, медулярная кистозная болезнь почек 2 типа, гломеруло-кистозная болезнь почек). При гиперурикемической нефропатии у пациентов с подагрой снижение соотношения уромодулин/креатинин в моче было ассоциировано с прогрессированием ХБП [50].

Уромодулин в большей части обнаруживается в апикальной поверхности клетки канальцев, и в меньшей степени — в базолатеральной [51]. Избыточное содержание уромодулина в базолатеральной части клетки обнаруживается при развитии и прогрессировании, в первую очередь, воспалительного процесса, а также оксидативного стресса. Накапливаясь базолатерально, уромодулин проникает в интерстиций, а также повышается в системном кровотоке. В то же время белок Тамма-Хорсфалла повышается при нарушении

метаболизма и может приводить к образованию «агрегатов», потенцируя камнеобразование и обструкцию мочевых путей. В связи с этим, определение концентрации уромодулина в моче и в крови при ОПП и ишемической нефропатии представляется прогностически значимым.

Установлено, что уромодулин также обнаруживается в канальцах между 8 и 16 неделями гестации, а с 20 недели — в гестационных водах беременной [10]. В этом случае уромодулин также может иметь прогностический потенциал, как маркер своевременной диагностики нарушений развития канальцевого аппарата плода.

Изложенные сведения представлены в таблице с выделением основных характеристик уромодулина в практическом и научном значении. Необходимо

Таблица. Практические и научные возможности использования уромодулина
Table 1. Practical and scientific possibilities of using uromodulin

№	Характеристика/ Characteristic	Патологические состояния/ Pathological conditions
I.	Врожденные патологии, связанные с дефектом гена уромодулина (UMOD)/ Congenital pathologies associated with a defect in the uromodulin gene (UMOD)	
1.	Мутации гена, обусловленные нарушением аминокислотной последовательности по цистеину/ Gene mutations caused by a violation of the amino acid sequence of cysteine	Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия/ Familial juvenile hyperuricemic nephropathy Медулярная кистозная болезнь почек 2 типа/ Medullary cystic kidney disease type 2 Гломеруло-кистозная болезнь почек/ Glomerulo-cystic kidney disease
2.	Нарушение сцепления UMOD с промотером/ Decoupling of UMOD with the promoter	Сольчувствительная АГ/ Salt sensitive hypertension
II.	Приобретенные патологии, связанные с нарушением экспрессии и секреции уромодулина/ Acquired pathologies associated with impaired expression and secretion of uromodulin	
1.	Нарушение гомеостаза электролитов при снижении концентрации уромодулина/ Violation of electrolyte homeostasis with a decrease in the concentration of uromodulin	Гипоэлектролитемии (натрий, калий, магний, хлор, кальций)/ Hypoelectrolytemia (sodium, potassium, magnesium, chlorine, calcium)
2.	Процессы, связанные с инфекционными, воспалительными и иммунными реакциями/ Processes associated with infectious, inflammatory and immune responses	Повышение риска ИМП при снижении концентрации уромодулина/ Increased risk of UTI with a decrease in the concentration of uromodulin Прогрессирование ГН, ТИН/ Progression of GN, TIN Прогрессирование воспалительных реакций при системных воспалительных заболеваниях (сепсис, ОРДС)/ Progression of inflammatory reactions in systemic inflammatory diseases (sepsis, ARDS) Развитие и прогрессирование ОПП/ Development and progression of AKI
III.	Камнеобразование (оксалаты, ураты, фосфаты) при снижении концентрации уромодулина/ Stone formation (oxalates, urates, phosphates) with a decrease in the concentration of uromodulin	Нефролитиаз/ Nephrolithiasis МКБ/ Urolithiasis disease
IV.	Повреждения канальцев и прогрессирование гломерулярных повреждений, включая первично гломерулярные патологии, при снижении концентрации уромодулина/ Tubular damage and progression of glomerular lesions, including primary glomerular pathologies, with a decrease in the concentration of uromodulin	Прогрессирование первичных и вторичных нефропатии до ТПН/ Progression of primary and secondary nephropathy to terminal renal failure Маркер повреждения канальцев, риска ТПН при болезни Фабри/ Marker of tubular injury, risk of terminal renal failure in Fabry disease Маркер повреждения канальцев, риска ТПН при активном волчаночном нефрите/ Marker of tubular damage, risk of terminal renal in active lupus nephritis

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМП — инфекция мочевых путей, ГН — гломерулонефрит, ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОПП — острое почечное повреждение, МКБ — мочекаменная болезнь, ТПН — терминальная почечная недостаточность
Note: UTI — urinary tract infections, GN — glomerulonephritis, TIN — tubulointerstitial nephritis, ARDS — acute respiratory distress syndrome, AKI — acute kidney injury

отметить, что с учетом продолжающихся исследований патологических и физиологических реакций, связанных с уроמודулином, приведенные данные в таблице имеют перспективное значение для использования в научной и клинической области.

Заключение

Широкий спектр функций уроמודулина, механизм его действия, а также особенности генетического контроля, определяют широкие возможности использования белка в клинической практике в качестве универсального биомаркера повреждения почек различной этиологии. Дальнейшее изучение уроמודулина и его роли в метаболизме позволит открыть новые потенциальные прогностические возможности белка Тамма-Хорсфалла.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Левицкая Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Levitskaya E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Batiushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Gasanov M.Z. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Список литературы/Referents:

- Devuyst O., Olinger E., Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 525-544. doi.org/10.1038/nrneph.2017.101.
- Pennica D, Kohr WJ, Kuang W-J et al. Identification of Human Uromodulin as the Tamm-Horsfall Urinary Glycoprotein. 1987; 236(4797): 83-88. doi: 10.1126/science.3453112.
- Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т., Петкова-Валькова Д. Белок Тамма-Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. *Нефрология.* 2019; 23(2): 117-119. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119.
- Paskalev D.N., Galunska B.T., Petkova-Val'kova D. The Tamm-Horsfall protein: personalities represented by an eponym. *Nephrology.* 2019; 23(2): 117-119. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119 [in Russian].
- Botelho EF, Pereira AK, Teixeira PG et al. Uromodulin: a new biomarker of fetal renal function? *J. Bras. Nefrol.* 2016; 38(4). doi.org/10.5935/0101-2800.20160068.
- Muchmore AV, Decker JM. An immunosuppressive 85-kilodalton glycoprotein isolated from human pregnancy urine is a high affinity ligand for recombinant interleukin Ia. *The journal of biological chemistry.* 1996; 261(29): 13404-13407.
- Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015; 30(8): 1250-1256. doi.org/10.1093/ndt/gfu300.
- Liu Y, Mo L, Goldfarb DS. et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299: F469-F478. doi:10.1152/ajprenal.00243.2010.
- Tokonami N, Takata T, Beyeler J et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney International.* 2018; 94: 701-715. doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.021.
- Stanisich JJ, Zyla DS, Afanasyev P et al. The cryo-EM structure of the human uromodulin filament core reveals a unique assembly mechanism. *eLife.* 2020; 9: e60265. doi: 10.7554/eLife.60265.
- Devuyst O, Bochud M. Uromodulin, kidney function, cardiovascular disease, and mortality. *Kidney International.* 2015; 88: 944-946. doi:10.1038/ki.2015.267.
- Brunati M, Perucca S, Han L et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *eLife.* 2015; 4: e08887. doi: 10.7554/eLife.08887.
- Bokhove M, Nishimura K, Brunati M et al. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *PNAS.* 2016; 113(6): 1552-1557. doi.org/10.1073/pnas.1519803113.
- Pourmand G, Nasseh H, Sarrafnejad A et al. Comparison of urinary proteins in calcium stone formers and healthy individuals: a case-control study. *Urol Int.* 2006; 76(2): 163-8. doi: 10.1159/000090882.
- Tosukhowong P, Kulpradit P, Chaiyavit S et al. Lime powder treatment reduces urinary excretion of total protein and transferrin but increases uromodulin excretion in patients with urolithiasis. *Urolithiasis.* 2018; 46(3): 257-264. doi: 10.1007/s00240-017-0986-x.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M et al. Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators *BioMed Research International.* 2013; 2013: ID 292953. doi.org/10.1155/2013/292953.
- Wu X-R. Interstitial calcinosis in renal papillae of genetically engineered mouse models: relation to Randall's plaques. *Urolithiasis.* 2015; 43 Suppl 1(0 1): 65-76. doi: 10.1007/s00240-014-0699-3.
- Liu Y, Mo L, Goldfarb DS et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299(3): F469-78. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2010.
- Serafini-Cessi F, Monti A, Cavallone D. N-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconjugate Journal.* 2005; 22: 383-394. doi: 10.1007 / s10719-005-2142-z.

19. Wolf MTF, Wu X-R, Huang C-L. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney International*. 2013; 84: 130-137. doi:10.1038/ki.2013.63.
20. Kemter E, Rathkolb B, Rozman J et al. Novel missense mutation of uromodulin in mice causes renal dysfunction with alterations in urea handling, energy, and bone metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(5): F1391-8. doi: 10.1152/ajprenal.00261.2009.
21. Bernascone I, Janas S, Ikehata M et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo- interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(15): 2998-3010. doi: 10.1093/hmg/ddq205.
22. Mo L, Liaw L, Evan AP. et al. Renal calcinosis and stone formation in mice lacking osteopontin, Tamm-Horsfall protein, or both. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F1935-F1943. doi:10.1152/ajprenal.00383.2007.
23. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH. et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(6): 744-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.022.
24. Raffi HS, Jr JMB, Laszik Z et al. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by proteus mirabilis. *J Urol*. 2009; 181(5): 2332-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.014.
25. LaFavers KA, Hage C, Gaur V et al. The kidney protects against sepsis by enhancing the systemic release of Uromodulin to stimulate macrophage function. *bioRxiv*. 2021. doi. org/10.1101/2021.01.08.425960.
26. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *JASN*. 2015; 26(9): 2172-2182. doi.org/10.1681/ASN.2014070664.
27. Shen F, Liu M, Pei F et al. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *ONCOLOGY LETTERS*. 2021; 22; 829. doi: 10.3892/ol.2021.13090.
28. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *CJASN*. 2021; 16(1): 150-153. doi.org/10.2215/CJN.06390420.
29. El-Achkar TM, Wu X-R. Uromodulin in Kidney Injury: An Instigator, Bystander, or Protector? *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(3): 452-461. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054.
30. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ. et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension*. 2014; 63: 551-558. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423.
31. Zacchia M, Capasso G. The importance of uromodulin as regulator of salt reabsorption along the thick ascending limb. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30(2): 158-160. doi.org/10.1093/ndt/gfu365.
32. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiol Genomics*. 2017; 49(5): 261-276. doi: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017.
33. Padmanabhan S, Melander O, Johnso T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet*. 2010; 6(10): e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177.
34. Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med*. 2013; 19(12): 1655-60. doi: 10.1038/nm.3384.
35. Then C, Thorand B, Then HL et al. Serum uromodulin is inversely associated with arterial hypertension and the vasoconstrictive pro-hormone CT-proET-1 in the population-based KORA F4 study. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237364. doi: 10.1371/journal.pone.0237364.
36. Fuentes V, Algharably LE, Toepfer EAS. et al. Effect of a common UMOD variant on kidney function, blood pressure, cognitive and physical function in a community-based cohort of older adults. *J Hum Hypertens*. 2021. doi.org/10.1038/s41371-021-00608-2.
37. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2015; 19(2): 49-54. Smirnov A.V., Hasun M., Kajukov I.G. et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology*. 2015; 19(2): 49-54 [in Russian].
38. Nie M, Bal MS, Liu J et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem*. 2018; 293(42): 16488-16502. doi: 10.1074/jbc.RA118.003950.
39. Pruijm M., Ponte B., Ackermann D et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *CJASN*. 2016; 11(1): 70-80. doi:10.2215/CJN.04230415.
40. Schiano G, Glaudemans B, Olinger E et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
41. Lhotta K, Piret S.E., Kramar R. et al. Epidemiology of Uromodulin-Associated Kidney Disease — Results from a Nation-Wide Survey. *Nephron Extra* 2012; 2: 147-158. doi.org/10.1159/000339102.
42. Edwards N, Olinger E, Adam J et al. A novel homozygous UMOD mutation reveals gene dosage effects on uromodulin processing and urinary excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(12): 1994-1999. doi: 10.1093/ndt/gfx066.
43. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G. et al. Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(1): 62-69. doi: 10.2215/CJN.04770415.
44. Dou W, Thompson-Jaeger S, Laulederkind S J F et al. Defective expression of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in COX-2-deficient mice increases their susceptibility to urinary tract infections. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289(1): F49-60. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2004.
45. Boder P, Mary S, Graham L, Delles C. The role of calcium in uromodulin expression and secretion from renal medullary epithelial cells of hypertensive and normotensive rats. *Journal of Hypertension*. 2021; 39: e302-e303. doi: 10.1097/01.hjh.0000747960.25133.04.
46. Lv L., Wang J., Gao B. et al. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2018; 16: 316. doi.org/10.1186/s12967-018-1693-2.
47. Then C, Then HL, Lechner A. et al. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clinical Kidney Journal*. 2021; 14(1): 205-211. doi.org/10.1093/ckj/sfaa032.
48. Garimella PS, Biggs ML, Katz R et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int*. 2015; 88(5): 1126-1134. doi: 10.1038/ki.2015.192.
49. Garimella PS, Katz R, Ix JH. et al. Association of urinary uromodulin with kidney function decline and mortality: the health ABC study. *Clin Nephrol*. 2017; 87(6): 278-286. doi: 10.5414/CN109005.
50. Wu C.-H, Yang C.-C, Chang H.-W. et al. Urinary Uromodulin/Creatinine Ratio as a Potential Clinical Biomarker for Chronic Kidney Disease Patients with Gout: A Pilot Study. *Med Princ Pract*. 2019; 28: 273-279. doi.org/10.1159/000496844.
51. Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. *Нефрология*. 2020; 24(1): 22-38. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38. Hasun M., Orlova S.A., Kajukov I.G. et al. Uromodulin and kidneys. *Nephrology*. 2020; 24(1): 22-38. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38 [in Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23

УДК 616.12-008.46-076.5

EDN: DHDDPP



**А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, Т.В. Пинчук¹, Р.А. Аракелян¹,
Р.К. Валиев², А.М. Рахаев³, А.С. Тихомирова^{*1,4}, И.Г. Никитин^{1,4}**

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, Москва, Россия

³ — Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской республике» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Нальчик, Россия

⁴ — Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 (GDF-15) КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**A.M. Alieva¹, E.V. Reznik¹, T.V. Pinchuk¹, R.A. Arakelyan¹,
R.K. Valiev², A.M. Rakhaev³, A.S. Tikhomirova^{*1,4}, I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² — State budgetary institution of health care of the city of Moscow «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ — Federal State Institution «Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Nalchik, Russia

⁴ — Federal state autonomous institution «National Medical Research Center «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure

Резюме

Сердечная недостаточность является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире. В последние годы был изучен ряд диагностических и прогностических биологических маркеров крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Идентификация новых биологических маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения, позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения сердечной недостаточности. Последние десятилетия в клиническую практику внедрены натрийуретические пептиды, широко используемые в качестве надежных биомаркеров для диагностической и прогностической оценки. Фактор дифференцировки роста-15 — цитокин, принадлежащий к семейству трансформирующих факторов роста, активность которого значительно повышается при стрессе и воспалении. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация данного биомаркера связана с повышенным риском общей летальности и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями; у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка использование биомаркера показало прогностическую и диагностическую значимость. Данные Фрамингемского исследования сердца показали, что фактор дифференцировки роста-15 был единственным биомаркером в многофакторном анализе, который продемонстрировал статистически значимую связь со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В 8 исследованиях показано, что избыточная экспрессия фактора дифференцировки роста-15 была связана с повышенным риском смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Показано, что Фактор дифференцировки роста-15 как прогностический биомаркер у пациентов с острой сердечной недостаточностью не уступает предшественнику мозгового натрийуретического пептида. Для подтверждения ценности определения в крови данного биомаркера у пациентов с сердечной недостаточностью необходимо проведение обширных проспективных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, биомаркеры, фактор дифференцировки роста-15

Контакты: Анна Сергеевна Тихомирова, e-mail: strelka_90@inbox.ru

*Contacts: Anna S. Tikhomirova, e-mail: strelka_90@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-7587>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.11.2021 г.

Принята к публикации 13.07.2022 г.

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. и др. ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 (GDF-15) КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP

Abstract

Heart failure is an important medical, social and economic problem around the world. In recent years, a number of diagnostic and prognostic biological markers of blood in cardiovascular diseases have been studied. Identification of new biological markers, analysis of their pathophysiological aspects and changes in concentration under the influence of various treatment options, allow us to understand many pathogenetic features of the development and course of heart failure. In recent decades, natriuretic peptides have been introduced into clinical practice, which are widely used as reliable markers for diagnostic and prognostic assessment. Growth differentiation factor-15 is a cytokine belonging to the family of transforming growth factors, the activity of which is significantly increased under stress and inflammation. In patients with chronic heart failure, the concentration of this marker is associated with an increased risk of overall mortality and adverse cardiovascular events; in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, the use of the marker showed prognostic and diagnostic significance. Data from the Framingham Heart Study showed that growth differentiation factor-15 was the only marker in multivariate analysis that showed a statistically significant association with all adverse cardiovascular events. Eight studies showed that overexpression of growth differentiation factor-15 was associated with an increased risk of mortality in patients with heart failure. It was shown that growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute heart failure is not inferior to the brain natriuretic peptide precursor. To confirm the value of this marker in blood in patients with heart failure, it is necessary to conduct extensive prospective randomized clinical trials.

Key words: *chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, biological markers, growth differentiation factor-15*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.11.2022

Accepted for publication on 13.07.2022

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V. et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP

Gal-3 — галектин-3, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста, ДД — диастолическая дисфункция, ИР, I/R — ишемическое реперфузионное повреждение, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире [1]. Распространенность СН составляет порядка 2-3 % у взрослого населения развитых стран. У пациентов старше 60 лет риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет более 10 % [1]. В нашей стране, согласно данным исследований ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН приближается к 7 % [2].

Идентификация новых биологических маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения, позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения СН [3]. На сегодняшний день определение концентраций мозгового натрийуретического пептида (МНУП, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» диагностики и прогнозирования течения СН, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов, неоднозначность пороговых уров-

ней и низкая информативность при ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), определяют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров [3, 4]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3 (Gal-3), пептидный гормон аденомедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессин и другие, все больше находят свое место для использования в реальной клинической практике [3, 4]. Также важен мультибиомаркерный подход для диагностики ХСН, стратификации ее риска и оценки эффективности назначенного лечения [3, 4].

Как известно, воспаление — это универсальная реакция живого организма на различные повреждающие агенты, нацеленная на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии,

а также острофазовые белки (С-реактивный белок (СРБ) и пентраксин3 (ПТХ3)). Провоспалительные цитокины активируют фибробласты и кардиомиоциты в зоне воспаления. Далее активированные клетки продуцируют цитокины и факторы роста, служащие мощными хемотаксическими молекулами, усиливающими реакцию воспаления. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), в том числе ростовой фактор дифференцировки 15 — GDF-15, который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических энзимов. При ХСН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, запускающих реакции гипертрофии миокарда и его ремоделирования [5].

Цель представленного обзора — рассмотреть GDF-15 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор публикаций за последние 10 лет. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, ростовой фактор дифференцировки 15, heart failure, biomarkers, growth factor of differentiation 15.

Строение и функции GDF-15

GDF-15 представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) [6]. В физиологических условиях концентрация биомаркера в плазме крови и большинстве тканей организма незначительна. GDF-15, открытый более двух десятков лет назад, ранее назывался цитокином-1, ингибирующим макрофаги (MIC-1), из-за его возможной роли в качестве антагониста активации макрофагов воспалительными цитокинами (интерлейкинами и факторами некроза опухоли). Точный механизм функционирования биомаркера в организме человека до конца не установлен. Рецептор GDF-15, его сигнальные пути и биологические аспекты фактически не изучены. Экспрессия цитокина активируется стрессом, и повреждением тканей и связана с воспалительными состояниями различных органов, включая миокард [7, 8].

В моделях на животных GDF-15 первоначально описывался как кардиопротективный белок, предотвращающий гибель клеток. Повышенная экспрессия этого биомаркера наблюдается в ответ на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением и ишемия тканей. Активация фермента синтазы оксида азота (NOS-2) в стрессовых ситуациях приводит к повышенной выработке GDF-15 [6]. В экспериментальных работах на генетически модифицированных крысах с дефицитом GDF-15 установлена его защитная роль при

повреждении миокарда [6]. Также было показано повышение уровня цитокина в кардиомиоцитах крыс со сниженной активностью гормона роста, что указывает на его участие GDF-15 сигнальных путей, активируемых гормоном роста [6].

Локус GDF-15 человека был картирован с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH, от англ. fluorescence *in-situ* hybridization) с хромосомой 19p12.1-13.1, было показано, что ген содержит единственный интрон [6]. Промотор человеческого GDF-15 обладает сайтами связывания для нескольких факторов транскрипции, включая транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл — белок p53, белок раннего ответа на рост 1 (Egr1), белок, связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата (CREB), фактор транскрипции Sp1, циклический аденозинмонофосфат-зависимый фактор транскрипции (ATF-3), гомологичный белок C/EBP (CHOP). Экспрессия GDF-15 увеличивается за счет γ -лигандов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR). Идентифицировано несколько полиморфизмов в гене GDF-15. GDF-15 синтезируется как белок-предшественник (pro-GDF-15) массой ≈ 40 кДа, который в последующем подвергается дисульфидной димеризации. Непроцессированная транслируемая форма GDF-15 (pre-pro-GDF-15) имеет длину 308 аминокислотных остатков, включая сигнальную последовательность (29 аминокислот), пропептид (167 аминокислот) и зрелый белок (112 аминокислот), который содержит цистиновый узел, характерный для TGF- β . Зрелый белок секретируется в виде гомодимера, связанного дисульфидными связями, и высвобождается из пропептида после внутриклеточного расщепления [7].

Метод определения GDF-15 в крови

Определение уровня данного биологического маркера проводится с помощью иммунорадиометрического анализа, определяющего количество радиоактивно меченного комплекса антиген-антитело ферментами или люминесценцией (хемилюминесценцией). Диапазон обнаружения варьирует от 400 до 20000 нг/л; при хорошей точности и воспроизводимости погрешность составляет менее 10% [8, 9].

GDF-15 и сердечная недостаточность

Отмечена взаимосвязь повышения концентрации цитокина с онкологическими заболеваниями, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, дисфункцией почек, заболеваниями сердца и общей смертностью; кроме того, уровень биомаркера увеличивается с возрастом [10-15]. При обследовании детей с врожденными пороками сердца и СН выявлены значительно более высокие концентрации GDF-15 в крови по сравнению со здоровыми детьми [15].

В ряде исследований оценивали уровни GDF-15 и BNP /NT-proBNP у разных групп пациентов с ХСН.

Авторы пришли к выводу, что уровень NT-proBNP был более высоким у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ); при этом концентрация GDF-15 была повышена как при систолической, так и при диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, GDF-15 оказался важным биомаркером неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности, независимым от сократимости ЛЖ и концентраций NT-proBNP [17–21]. Оценка показателей GDF-15 на разных стадиях ХСН выявила, что цитокин является биомаркером, указывающим на прогрессирование заболевания, концентрация его экспоненциально увеличивается с повышением функционального класса (ФК) ХСН (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA) и выраженностью ремоделирования ЛЖ. Отмечено повышение уровня биомаркера в доклинической стадии сердечной недостаточности [22].

По данным Du H., et al. (2020), полученным при обследовании 300 пациентов с СН ишемического генеза, уровень GDF-15 составил $582,6 \pm 104,4$ пг/мл у пациентов с СН IV ФК и $408,4 \pm 94,8$ пг/мл у пациентов с СН I ФК NYHA [23].

Первое крупное исследование, посвященное прогностической ценности GDF-15 при ХСНнФВ, проводилось на основании данных протокола Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) (исследование валсартана у пациентов с ХСН). Уровни GDF-15 были оценены в начале исследования и спустя 12 месяцев наблюдения. У 85 % пациентов отмечены повышенные показатели биомаркера GDF-15 (>1200 нг/мл). В многофакторном статистическом анализе, включающем клинические показатели, уровни BNP, тропонина и СРБ, высокие концентрации биомаркера были независимо связаны с повышением риска общей смертности (ОШ 1,007; 95 % ДИ: 1,001–1,014; $p=0,02$), но не с возникновением последующих неблагоприятных событий (ОШ 1,003; 95 % ДИ: 0,997–1,008; $p=0,34$), таких как внезапная смерть, острая СН и потребность в инотропной поддержке. Через 1 год наблюдения отмечен сопоставимый рост значений GDF-15 в группе плацебо и в группе пациентов, леченных валсартаном. Уровни данного биологического маркера были независимо связаны с общей смертностью и с первым неблагоприятным сердечно-сосудистым событием. Не отмечено изменения показателей GDF-15 под влиянием терапии СН [15].

В исследовании PARADIGM-HF (сравнение эффективности сакубитрил/валсартана по сравнению с эналаприлом у пациентов с СНнФВ), уровень GDF-15 был определен у 1935 пациентов. Исходные его значения, значения через один месяц и восемь месяцев лечения были связаны с увеличением риска общей летальности, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), а также с сердечно-сосудистой смертностью или госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН. Не было отмечено изменения концентрации биомаркера GDF-15 на фоне приема препаратов [24].

Foley P., et al. (2009) оценивали GDF-15 на фоне ресинхронизирующей терапии сердца. Из 158 пациентов 72 % имели хороший ответ на лечение; тем не менее, пациенты с сывороточным уровнем GDF-15 выше

2720 нг/л показали значительно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН через 30 месяцев [25].

Исследование Lok D., et al. (2013) было посвящено анализу уровня NT-proBNP, GDF-15, Gal-3 и тропонина у пациентов с III ФК (NYHA) ХСН. Авторы резюмировали, что биомаркер GDF-15 является показателем, обладающим лучшей прогностической ценностью по сравнению с NT-proBNP и другими проанализированными биомаркерами [26].

В 2012г. нидерландскими учеными проведена работа по изучению концентрации GDF-15 в ткани миокарда пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) неишемического генеза. Образцы материала были получены при имплантации устройств, поддерживающих работу ЛЖ или во время проведения трансплантации сердца. Обнаружена сильная статистически значимая корреляция уровня GDF-15 со степенью тяжести фиброза миокарда [27]. Через месяц после имплантации устройства показатели GDF-15 были значительно снижены по сравнению с доимплантационным периодом, что говорит о связи уровня изучаемого биомаркера с выраженностью дисфункции миокарда [27].

В исследовании Драпкиной О.М. (2013), в которое были включены 55 пациентов с СН, установлена связь биомаркера GDF-15 и параметров диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ – отношения пика Е к пику А (по данным эхокардиографии (ЭХОКГ)) ($r=-0,26$), что может служить дополнительным обоснованием использования GDF-15 в качестве лабораторного инструмента диагностики СНсФВ. Косвенным доказательством участия биологического маркера в патогенезе СНсФВ могут служить полученные данные о меньшей концентрации биомаркера GDF-15 у пациентов, получавших антагонисты рецепторов ангиотензина II [28].

По данным Базеовой Е.В. (2017), уровни NT-proBNP, GDF-15, Gal-3 и PTH3 обладают статистически достоверной диагностической ценностью только в отношении пациентов с ХСН I–II ФК NYHA со сниженной сократительной способностью ЛЖ [29].

Заслуживает внимания работа российских ученых, посвященная анализу ассоциаций уровня GDF-15 в крови с ЭХОКГ параметрами у 34 сопоставимых по возрасту пациентов с ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). У пациентов без ИМ отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ с концентрацией GDF-15 ($r=-0,51$, $p=0,050$), а также сильная обратная связь с величиной ударного объема ЛЖ ($r=-0,722$, $p=0,002$). У пациентов, перенесших ИМ, ассоциаций уровня GDF-15 и степени систолической дисфункции отмечено не было [30].

По данным Сиволап В.Д. и Земляний Я.В. (2014) у пациентов СНсФВ наиболее значимый прогностический потенциал при возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показали уровни GDF-15, NT-proBNP и значение E/E' по данным ЭХОКГ. У пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ наибольшую прогностическую значимость

имел только GDF-15. В обеих группах использование комбинации этих двух биологических маркеров усиливало прогностическую ценность каждого из них [31].

В 2018г. Li J., et al. (2018) обследовали 219 пациентов с СН из отделения кардиологии Тяньцзиньского медицинского центра и 32 здоровых добровольцев. Были определены уровни циркулирующего GDF-15, NT-proBNP, С-концевого пропептида проколлагена I (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III (PIINP). Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Уровень GDF-15 в плазме у пациентов с СН был выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и увеличивался по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,05$). Пациенты с СНнФВ имели более высокие уровни GDF-15 по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p < 0,05$). Значения GDF-15 положительно коррелировали с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($r=0,433$, $p < 0,05$), PICP ($r=0,378$, $p < 0,001$) и PIINP ($r=0,382$, $p < 0,001$). При построении ROC-кривых, комбинация GDF-15 и NT-proBNP (AUC=0,905, 95 % ДИ: 0,868-0,942, $p < 0,001$) превзошла NT-proBNP (AUC=0,869, 95 % ДИ: 0,825-0,913, $p < 0,001$) при диагностировании СН. Таким образом, GDF-15 в сочетании с NT-proBNP значительно повышает точность диагностики СН [32].

Представляет интерес работа американских ученых Nair N. и Gongora E.B. (2018), обследовавших 24 пациентов с ДКМП и 8 здоровых добровольцев. У всех пациентов с ДКМП были интактные коронарные артерии при коронароангиографии. Определяли уровни в плазме крови GDF-15, матриксной металлопротеиназы-2 (MMP2), MMP3, MMP9, тканевого ингибитора MMP 1 (TIMP1), ST2 и BNP. Статистический анализ показал сильную корреляцию GDF-15 с TIMP1 ($r=0,83$, $p < 0,0001$), более слабую с MMP3 ($r=0,41$, $p=0,011$) и MMP2 ($r=0,47$, $p=0,003$). MMP9 также показал слабую корреляцию с GDF-15 ($r=0,3036$, $p=0,046$). GDF-15 был отрицательно связан с соотношением MMP2/TIMP1 ($r=-0,47$, $p=0,006$); отмечены сильные ассоциации ST2 с GDF-15 ($r=0,7$, $p < 0,0001$). GDF-15 отрицательно коррелировал с ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,004$) и положительно с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r=0,58$, $p=0,0006$). GDF-15 показал значительную прямую взаимосвязь с ФК (NYHA) СН ($r=0,71$, $p < 0,00001$) и концентрацией BNP ($r=0,86$, $p < 0,00001$) [33].

Годом позже сотрудники отделения кардиологии Института клинической и экспериментальной медицины-IKEM (Чехия) оценили роль GDF-15 у пациентов с СН и хронической болезнью почек, у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была < 60 мл/мин/1,73 м². В рамках исследования наблюдали 358 пациентов со стабильной систолической СН в течение 1121 дней. Авторы резюмировали, что у данной категории пациентов GDF-15 сильнее связан с неблагоприятными исходами, чем BNP [34]. Аналогичные данные были получены и Tuegel C. et al. (2018) (медицинский факультет Вашингтонского университета) [35].

В ряде исследований показаны повышенные показатели GDF-15 у пациентов с декомпенсацией СН (NT-proBNP более 1200 нг/л); у пациентов с более высокими показателями биомаркера GDF-15 при поступлении

в стационар и большим его приростом за время госпитализации отмечен высокий риск повторных госпитализаций и летальности после выписки [36, 37].

В исследовании Boulogne M., et al. (2017), включившем 55 пациентов с СНнФВ, были проведены серийные измерения нескольких биомаркеров в начале госпитализации по поводу декомпенсации заболевания и через 1 месяц. Отмечены схожие тенденции изменений уровней GDF-15 и BNP. В этом исследовании быстрое падение уровня GDF-15 сопровождалось очевидным клиническим улучшением пациентов. Кроме того, модели, сочетающие GDF-15 с известными и хорошо изученными биологическими маркерами, такими как тропонин и BNP, продемонстрировали, что добавление этого показателя усиливает прогностическую ценность лабораторных биомаркеров [38].

В 2020г. томскими учеными было обследовано 87 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ЭХОКГ и лабораторные исследования, включавшие сахар крови натощак, креатинин, рСКФ, NT-proBNP, высокочувствительный СРБ и GDF-15. Согласно результатам исследования, повышенные концентрации GDF-15 ассоциировалось с увеличением возраста, тяжестью СН и артериальной гипертензией, возрастанием риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, нарушением углеводного обмена, ростом уровней СРБ и NT-proBNP, увеличением размеров обоих предсердий, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и его ремоделирования в виде эксцентрической гипертрофии [39].

В том же году австрийскими врачами проведено исследование, целью которого явилось изучение связи сывороточных уровней растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), GDF-15, белка, связывающего жирные кислоты сердечного типа (H-FABP), и ST2 с ФВ ЛЖ у 361 пациентов с СН ишемического генеза. Отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь уровней suPAR, GDF-15, H-FABP и ST2 с ФВ ЛЖ. Модель множественной логистической регрессии показала независимую взаимосвязь GDF-15 ($p=0,009$) и NT-proBNP ($p=0,003$) с ФВ ЛЖ. Авторы резюмировали, что помимо NT-proBNP, хорошо известного маркера для прогнозирования риска, GDF-15 может быть дополнительным лабораторным инструментом для диагностики и последующего клинического наблюдения пациентов с СН [40].

Сотрудниками Бергенского университета был проведено исследование панели из 37 биомаркеров с целью прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В рамках протокола был проведен анализ GDF-15, проадреномедулина (MR-proADM), рецептора растворимого фактора некроза опухоли (sTNFR), С-концевого про-эндотелина-1 (CT-pro-ET-1), С-концевого телопептида коллагена I типа (ICTP), С-концевого провазопрессина (CT-proAVP), мочевой кислоты, хромогранина А (CGA), N-концевого проколлагена типа III (PIINP). Эта группа биомаркеров оказалась самой сильной в прогнозировании смертности от всех причин и летальности от

сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, и от СН. При многофакторном статистическом анализе инкрементная способность лабораторных биомаркеров наблюдалась даже после корректировки, включающей несколько клинических ковариатов [41].

В 2021г. Lourenço P., et al. при обследовании пациентов с острой СН констатировали, что пациенты с уровнем GDF-15 при поступлении в стационар ≥ 3500 нг / мл и ≥ 3000 нг / мл при выписке имели высокий риск смерти в течение 1 года [42].

Результаты, полученные немецкими учеными (Nolte K. С соавт., 2015), продемонстрировали, что у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ, концентрации GDF-15, MR-proADM и CT-proAVP в плазме были значительно выше по сравнению с контрольной группой. Напротив, NT-proBNP, MR-proANP и CT-proET1 не показали статистически значимых отличий [43].

Ишемическое реперфузионное (ИР, I/R) повреждение, которое неизбежно происходит во время трансплантации сердца, является основным фактором, ведущим к органной недостаточности и отторжению трансплантата. Чтобы разработать новые методы лечения для предотвращения I/R повреждения, использовали как модель трансплантации сердца мыши с 24-часовым холодным I/R, так и систему культивирования клеток *in vitro*, чтобы определить, является ли GDF-15 защитным фактором для предотвращения I/R повреждения при трансплантации сердца. Было обнаружено, что холодный I/R вызывал серьезные повреждения эндокарда, эпикарда и миокарда сердечных трансплантатов от мышей C57BL/6 дикого типа, тогда как трансплантаты от GDF-15 трансгенных мышей показали меньшее повреждение, что продемонстрировано снижением апоптоза/гибели клеток, уменьшением инфильтрации нейтрофилов и сохранением нормальной структуры сердца. Сверхэкспрессия GDF-15 снизила экспрессию фосфорилированного фактора транскрипции RelA p65, проапоптотических генов, в то же время усиливая фосфорилирование гена Foxo3a *in vitro* и *in vivo*. Сверхэкспрессия GDF-15 ингибировала апоптоз клеток и уменьшала инфильтрацию нейтрофилов. Это исследование впервые продемонстрировало, что GDF-15 является многообещающей мишенью для предотвращения холодного I/R-повреждения при трансплантации сердца. Также было выявлено, что возникающие в результате

защитные эффекты опосредуются сигнальными путями Foxo3 и транскрипционного фактора NF- κ B [44].

Заключение

Согласно данным Фрамингемского исследования, пятилетняя выживаемость после появления клинической симптоматики СН составляет всего 25 % и 38 % у мужчин и женщин соответственно [1]. Клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при проведении ЭХОКГ не всегда удается обнаружить диагностически значимые изменения, вследствие чего при подозрении на ХСН в качестве альтернативного неинвазивного диагностического инструмента возможно определение в крови биологических маркеров. Новые маркеры, такие как фактор роста фибробластов-23, аденомедуллин, маркер фиброза Gal-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике.

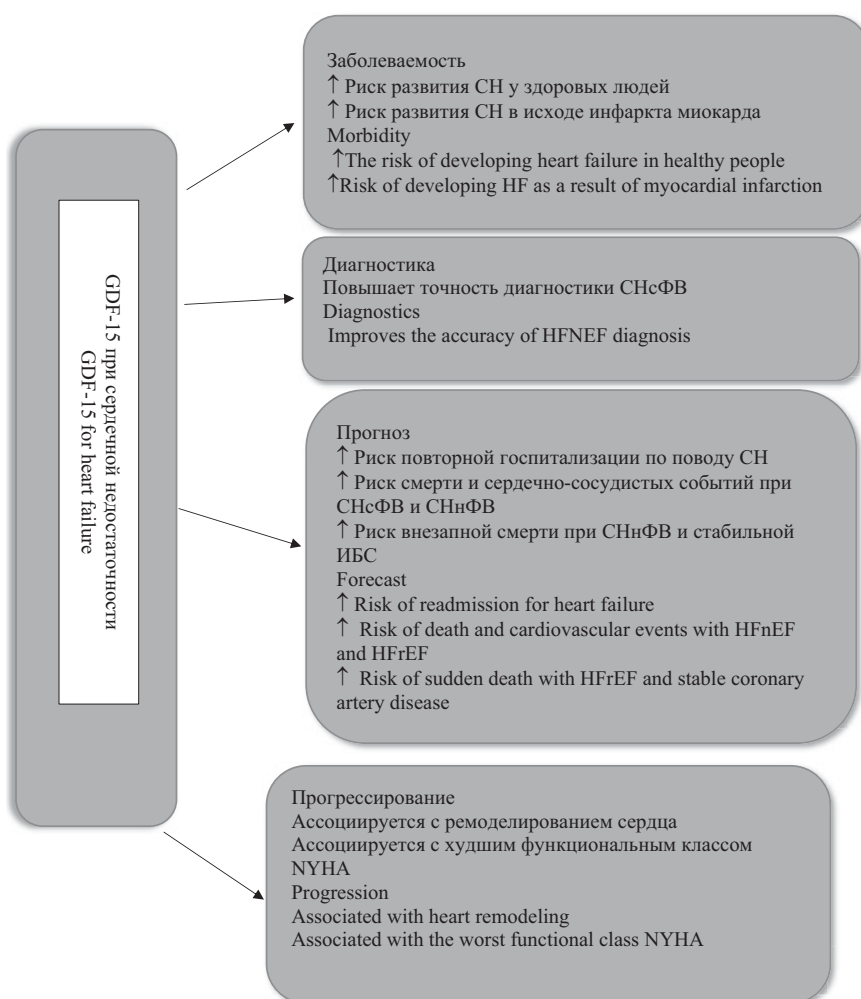


Рисунок 1. Связь GDF-15 с клиническими аспектами при СН

Условные обозначения: СН — сердечная недостаточность; ИБС-ишемическая болезнь сердца; СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); СНсФВ- СН с сохранной ФВ ЛЖ, NYHA- классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Figure 1. Relation of GDF-15 to clinical aspects in heart failure

Legend: HF — heart failure; IHD- ischemic heart disease; HFrEF — heart failure with reduced LV EF; HFNEF — heart failure with normal LV EF; NYHA- New York Heart Association Functional Classification

Таблица 1. Наиболее значимые исследования по изучению влияния GDF-15 на ССЗ и их исходы
Table 1. The most significant studies on the impact of GDF-15 on CVD and their outcomes

Исследо- ватели/ Researchers	Маркеры/ Markers	Участники/ Members	Полученные результаты/ Results
Khan S.Q. et al. [13]	GDF-15, NT-proBNP	1142 пациента с ОИМ: 509 с ИМпST; 633 с ИМ6ST)/ 1142 patients with acute myocardial infarction: 509 with ST elevation myocardial infarction; 633 with non-ST elevation myocardial infarction). - Возраст 67 (IQR: 24-97) лет/ Age 67 (IQR: 24-97) years.	- GDF-15 увеличивался с повышением класса Killip (p <0,001) и коррелировал с NT-proBNP (r=0,47, p <0,001)/ GDF-15 increased with increasing Killip class (p <0,001) and correlated with NT-proBNP (r=0,47, p < 0,001). - AUROC для прогнозирования летального исхода и СН: GDF-15 — 0,73, NT-proBNP — 0,76, сочетание биомаркеров — 0,81/ AUROC for predicting death and HF: GDF-15 — 0,73, NT-proBNP — 0,76, combination of biomarkers — 0,81.
Anand I.S. et al. [14]	GDF-15	1734 пациента из исследования Val-HeFT (PKI по изучению эффективности Валсартана у пациентов с СН)/ 1734 patients from the Val-HeFT study (the efficacy of Valsartan in patients with heart failure) - Возраст 67 (IQR: 24-97) лет/ Age 67 (IQR: 24-97) years - NYHA III и IV ФК — 43 %/ NYHA III and IV FC — 43 %	Повышение GDF-15 на 100 нг/л в течение 12 месяцев было связано с увеличением риска:/ An increase in GDF-15 of 100 ng/L over 12 months has been associated with an increased risk of: - летального исхода на 1,7 % (ОР: 1,017; 95 % ДИ 1,014 — 1,019; p <0,001)/ death by 1.7 % (HR: 1,017; 95 % CI 1,014 — 1,019; p <0.001) - первого патологического события (СЛР, госпитализация по поводу СН, инотропная поддержка) на 2,0 % (ОР: 1,020; 95 % ДИ 1,017 — 1,023; p <0,001)/ the first pathological event (CPR, hospitalization for heart failure, inotropic support) by 2,0 % (HR: 1,020; 95 % CI 1,017 — 1,023; p <0,001)
Xie S. et al. [16]	GDF-15	Метаанализ:/ Metaanalysis: 31 исследование (53706 субъектов с 7020 неблагоприятными исходами (ИМ, СН, смерть)/ 31 studies (53706 subjects with 7020 adverse outcomes (MI, HF, death). - Наблюдение не менее 3 месяцев/ Follow-up for at least 3 months. - Средний возраст колебался от 42 до 79 лет/ Average age ranged from 42 to 79 years	По мере повышения GDF-15 возрастал риск нежелательных явлений:/ As GDF-15 increased, the risk of adverse events increased: - смертности от ССЗ (ОР: 2,11; 95 % ДИ, 1,57–2,66), / CVD mortality (HR: 2,11; 95 % CI, 1,57–2,66), - смертности от всех причин (ОР: 2,70; 95 % ДИ, 2,29–3,12), / all-cause mortality (HR: 2,70; 95 % CI, 2,29–3,12), - неблагоприятного исхода (ОР: 1,96; 95 % ДИ 1,64–2,29)./ adverse outcome (RR: 1.96; 95 % CI 1.64–2.29).
Sinning C. et al. [18]	sST2, GDF-15, NT-proBNP СРБ	5000 человек из популяционного исследования здоровья Грутенберга (набраны случайным образом):/ 5,000 people from the Grutenberg Population Health Study (randomly selected): 2460 женщин (средний возраст 55 лет)/ 2460 women (mean age 55 years) 2540 мужчин (средний возраст 56 лет)/ 2540 men (mean age 56)	- AUROC для диагностики ХСН -GDF-15 — 0,79, NT-proBNP — 0,77, СРБ — 0,66, sST2 — 0,62/ AUROC for the diagnosis of CHF -GDF-15 — 0,79, NT-proBNP — 0,77, CRP — 0,66, sST2 — 0,62 - Использование GDF-15 (p <0,001) в дополнение к NT-proBNP улучшало выявление СН (ОШ: 1,4, 95 % ДИ: 1,1-1,7)/ Use of GDF-15 (p <0,001) in addition to NT-proBNP improved detection of HF (OR: 1,4, 95 % CI: 1,1-1,7) - Лучшими биомаркерами для прогнозирования смертности от всех причин были NT-proBNP (ОР: 1,9 95 % ДИ: 1,6–2,2; p <0,001) и GDF-15 (ОР: 1,7, 95 % ДИ: 1,6–1,9; p <0,001) / The best biomarkers for predicting all-cause mortality were NT-proBNP (HR: 1,9, 95 % CI: 1,6–2,2; p <0.001) and GDF-15 (HR: 1.7, 95 % CI: 1,6–1,9, p <0,001)
Bouabdal-laoui N. et al. [24]	GDF-15	1935 пациентов с СН NYHA II–IV, повышенным уровнем BNP или NT-proBNP, СДЛЖ (ФВ ≤40 %) из исследования PARADIGM-HF (PKI по влиянию АРНИ на смерть от ССЗ и госпитализацию по поводу СН)/ 1935 patients with NYHA II–IV HF, elevated BNP or NT-proBNP, SDLV (EF≤40 %) from the PARADIGM-HF study (RCT on the effect of ARNI on CVD death and hospitalization for HF). - Средний возраст 67 ± 10 лет/ Mean age 67 ± 10 years.	Увеличение GDF-15 в каждой из точек (исходный уровень, спустя 1 и 8 месяцев) на 20 % было связано с более высоким риском:/ An increase in GDF-15 at each point (baseline, 1 and 8 months later) of 20 % was associated with a higher risk of: - смертности (ОР: 1,13, 95 % ДИ 1,08-1,18, p <0,001), / mortality (HR: 1,13, 95 % CI 1,08-1,18, p <0.001), - госпитализации по поводу СН и ССС (ОР: 1,09, 95 % ДИ 1,05-1,14, p <0,001), / hospitalizations for heart failure and cardiovascular events (HR: 1,09, 95 % CI 1,05-1,14, p <0,001), - смерти от СН (ОР: 1,16, 95 % ДИ 1,05-1,28, p <0,001)/ death from heart failure (HR: 1,16, 95 % CI 1,05-1,28, p <0,001).

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Исследо- ватели/ Researchers	Маркеры/ Markers	Участники/ Members	Полученные результаты/ Results
Bonaca M. et al. [46]	GDF-15	3501 пациент после ОКС (~7 день) из испытания PROVE IT-TIMI 22, проведенного с целью изучения эффективности стандартной или интенсивной терапии статинами/ 3501 post-ACS patients (~day 7) from the PROVE IT-TIMI 22 trial to investigate the efficacy of standard or intensive statin therapy. - Период наблюдения 2 года/ Follow-up period 2 years. - Средний возраст 58,1 ± 11,1 лет/ Mean age 58,1 ± 11.1 years.	- Установленные пороговые значения, GDF-15 (<1200, 1200-1800 и >1800 нг/л) были связаны с 2-летним риском смерти или ИМ (5,7 %, 8,1 % и 15,1 % соответственно; p <0,001) / At established thresholds, GDF-15 (<1200, 1200-1800, and >1800 ng/L) were associated with a 2-year risk of death or MI (5,7 %, 8,1 %, and 15,1 %, respectively; p <0,001). - GDF-15 был связан с риском смерти или ИМ (скорректированное ОР на единицу увеличения GDF-15: 2,1, 95 % ДИ, 1,6–2,9; p <0,001)/ GDF-15 was associated with risk of death or MI (adjusted RR per unit increase in GDF-15: 2,1, 95 % CI, 1,6–2,9; p <0,001).

Условные обозначения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; ДИ — доверительный интервал; ИМ-инфаркт миокарда; ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОКС — острый коронарный синдром; ОР — относительный риск; РКИ — рандомизированное контролируемое испытание; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; СЛР — сердечно-легочная реанимация; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистые события; ФВ- фракция выброса; AUROC — площадь под ROC-кривой; BNP — мозговой натрийуретический пептид; GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; sST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа/
Legend: ACS — acute coronary syndrome ARNI — angiotensin receptor and neprilysin inhibitor; AUROC — area under the ROC curve; BNP — brain natriuretic peptide; CI — confidence interval; CPR — cardiopulmonary resuscitation; CRP, C-reactive protein; CVD — cardiovascular diseases; CVE — cardiovascular events; EF — ejection fraction; GDF-15, growth differentiation factor 15; HF — heart failure; HR — Hazard ratio; MI STEMI — myocardial infarction with ST segment elevation; ; SDLV — systolic dysfunction of the left ventricle; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide; STEMI — myocardial infarction without ST segment elevation; sST2 — soluble tumorigenicity suppression receptor type II

В настоящее время мы имеем современные технологии для идентификации новых биомаркеров. Следующим этапом, станет создание мультибиомаркерной модели, для чего потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только для обнаружения новых диагностических биологических маркеров, но и совершенствования терапии СН.

GDF-15 — сывороточный биологический маркер, к экспрессии которого приводит стресс, повреждение тканей и воспаление [45]. В отличие от других маркеров некроза, которые следуют паттерну подъема и спада, GDF-15 относительно стабилен и не вызывает особых трудностей при внедрении его в практическую медицину [46]. У пациентов с ХСН концентрация GDF-15 связана с повышенным риском общей летальности и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями; у пациентов СНсФВ использование GDF-15 показало прогностическую и диагностическую значимость (рис. 1).

Данные Фрамингемского исследования сердца, в котором оценивали 85 биомаркеров у 3523 участников в течение 14 лет наблюдения, показали, что GDF-15 был единственным биомаркером в многофакторном анализе, который статистически значимо ассоциирован со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [7]. Объединенные данные восьми исследований, включивших 4126 пациентов, продемонстрировали, что избыточная экспрессия GDF-15 была связана с повышенным риском смертности у пациентов с СН [47]. В 2019 году китайскими учеными было доложено о том, что GDF-15 как прогностический биомаркер у пациентов с острой СН не уступает NT-proBNP [48].

GDF-15 соответствует критериям Vasan R.S. (2006) как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [49]. В таблице 1 представлены результаты

наиболее значимых исследований по изучению влияния GDF-15 на ССЗ и их исходы. Для подтверждения ценности определения в крови GDF-15 у пациентов с СН необходимо проведение дополнительных исследований.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Алиева А.М. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): разработка концепции, дизайна и написание рукописи, утверждение финального варианта рукописи

Резник Е.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Пинчук Т.В. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>): поиск литературных источников

Аракелян Р.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): поиск литературных источников, редактирование статьи

Валиев Р.К. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): поиск литературных источников

Рахаев А.М.: научное консультирование и поиск литературных источников

Тихомирова А.С. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0240-7587>): поиск литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи

Contribution of Authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Alieva A.M. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): development of the concept, design and writing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript

Reznik E.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): editing the manuscript, approval of the final version of the article

Pinchuk T.V. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>): search for literary sources

Arakelyan R.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): search for literary sources, editing the article
Valiev R.K. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): search for literary sources
Rakhaev A.M. scientific advice and search for literary sources
Tikhomirova A.S. search for literary sources
Nikitin I.G. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing of the text, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

- Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. US National Institutes of Health. 2013; 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we must do. Russian journal of cardiology. 2016; (8): 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [in Russian].
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 333-345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345.
Alieva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Archive of Internal Medicine. 2018; 8 (5): 333-345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345. [in Russian].
- Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2020;60(4):101-108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487. [in Russian].
Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(4):101-108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4. n487.
- Emmerson P.J., Duffin K.L., Chinthalapalli S. et al. GDF15 and Growth Control. Front Physiol. 2018; 9:1-7. DOI: 10.3389/fphys.2018.01712
- Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor-superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res. 2006;98(3):351-60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
- Ho J., Mahajan A., Chen M. et al. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. Clin Chem. 2012;58(11):1582-1591. DOI:10.1373/clinchem.2012.190322.
- May B.M., Pimentel M., Zimerman L.I. et al. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2021;116(3):494-500. DOI: 10.36660/abc.20200426
- Wang T., Liu J., McDonald C. et al. GDF 15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. EMBO molecular medicine. 2017;9(8):1150-1164. DOI: 10.15252/emmm.201707604
- Wollert K.C., Guba-Quint A., Torgerson J. et al. An automated assay for growth differentiation factor 15. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2017;1(5):510-21. DOI: 10.1530/EJE-12-0466
- Kempf T., Horn-Wichmann R., Brabant G. et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. Clinical chemistry. 2007;53(2):284-91. DOI: 10.1373/clinchem.2006.076828
- Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. et al. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clinical chemistry. 2017; 63:140-51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
- Khan S.Q., Kelvin Ng., Dhillon O. et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. European heart journal. 2009;30(9):1057-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
- Anand I.S., Kempf T., Rector T.S. et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation. 2010;122(14):1387-95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846
- Ho J.E., Lyass A., Courchesne P. et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. Journal of the American Heart Association. 2018;7(14): e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108
- Xie S., Lu L., Liu L. et al. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. Clinical cardiology. 2019;42(5):513-23. DOI: 10.1002/clc.23159
- Sinning C., Zengin E., Zeller T. et al. Candidate biomarkers in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Biomarkers. 2015;20(4):258-65. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1068856
- Sinning C., Kempf T., Schwarzl M. et al. Biomarkers for characterization of heart failure—distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. International journal of cardiology. 2017; 227: 272-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.110.
- Chan M.M. Y., Santhanakrishnan R., Chong J.P. C. et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. European journal of heart failure. 2016;18(1):81-8. DOI: 10.1002/ehf.431.
- Santhanakrishnan R., Chong J.P. C., Tze P.Ng. et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. European journal of heart failure. 2012; 14(12):1338-47. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs130.
- Sharma A., Stevens S.R., Lucas J. et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study. JACC: Heart Failure. 2017;5(10):724-34. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.013.
- Li J., Cui Y., Huang A. et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2018; 24:4992-9. DOI: 10.12659/MSM.910671.
- Du H., Yang L., Zhang H., et al. Correlation between growth differentiation factor-15 and the severity of chronic heart failure in patients with coronary atherosclerosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(24):12844-12848. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24186.
- Bouabdallaoui N., Claggett B., Zile M.R. et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. European journal of heart failure. 2018;20(12):1701-9. DOI: 10.1002/ehf.1301.
- Foley P.W. X., Stegmann B., Kelvin Ng. et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. European heart journal. 2009;30(22):2749-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp300.
- Lok D.J., Klip I.T., Lok S.I. et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients

- with advanced chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2013;112(6):831–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013.
27. Lok S.I., Winkens B., Goldschmeding R. et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *European journal of heart failure*. 2012;14(11):1249–56. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs120.
28. Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у пациентов хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность*. 2013; 14(6): 341-6.
Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 2013; 14 (6): 341-6. [in Russian].
29. Базаева Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка: автореферат, дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2017. 25 с.
Bazaeva E.V. Clinical picture, systolic and diastolic parameters of left ventricular myocardial function and biochemical marker levels in patients with chronic heart failure with different values of left ventricular ejection fraction: dissertation. Moscow, 2017. p. 25. [in Russian].
30. Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А. и др. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(5):59–64. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1449.
Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A. et al. Associations of growth factor differentiation 15 with clinical features of chronic heart failure with intermediate and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction. *Cardiology*. 2021;61(5): 59–64. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1449. [in Russian].
31. Сиволап В.Д., Земляний Я.В. Прогностическое значение уровней GDF 15 и NTproBNP и эхокардиографических показателей у пациентов сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;3(84):13–17.
Sivolap V.D., Zemlyaniy Ya.V. Prognostic value of GDF 15 and NTproBNP levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction who suffered myocardial infarction on the background of arterial hypertension. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;3(84):13–17. [in Russian].
32. Li J., Cui Y., Huang A. et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018; 24:4992–4999. DOI: 10.12659/MSM.910671.
33. Nair N., Gongora E. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Can we gain new insights into the pathophysiology? *J Circ Biomark*. 2018; 7:1849454417751735. DOI: 10.1177/1849454417751735.
34. Benes J., Kotrc M., Wohlfahrt P. et al. The Role of GDF-15 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):462–470. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.027.
35. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 Oct;72(4):519–528. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
36. Cotter G., Voors A.A., Prescott M.F. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *European journal of heart failure*. 2015;17(11):1133–43. DOI: 10.1002/ehfj.331.
37. Jankovic-Tomasevic R., Pavlovic S.U., Jevtovic-Stoimenov T. et al. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor-15 in patients with acute decompensated heart failure. *Acta cardiologica*. 2016;71(5):587–95. DOI: 10.2143/AC.71.5.3167503.
38. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M. et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2017; 226:53–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
39. Гизатулина Т.П., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33. DOI:10.35336/VA-2020-3-25-33.
Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of a patient with non-valvular atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. DOI: 10.35336/VA-2020-3-25-33.
40. Dalos D., Spinka G., Schneider M. et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease- GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2019;8(7):924. DOI: 10.3390/jcm8070924.
41. Manhenke C., Orn S., Haehling S. et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):729–35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.089.
42. Lourenço P., Cunha F.M., Ferreira-Coimbra J. et al. Dynamics of growth differentiation factor 15 in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2527–2534. DOI: 10.1002/ehf2.13377.
43. Nolte K., Gabriel F., Stahrenberg R. et al. GDF-15, MRproADM, CTpro-ET1 und CTproAVP bei Patienten mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion [GDF-15, MRproADM, CTproET1, and CTproAVP in patients with asymptomatic diastolic dysfunction]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(13): e120–8. German. DOI: 10.1055/s-0041-102543.
44. Zhang Y., Moszczynski L.A., Liu Q. et al. Over-expression of growth differentiation factor 15 (GDF15) preventing cold ischemia reperfusion (I/R) injury in heart transplantation through Foxo3a signaling. *Oncotarget*. 2017;8(22):36531–36544. DOI: 10.18632/oncotarget.16607.
45. Lodi R., Yu B., Xia L. et al. Roles and Regulation of Growth differentiation factor-15 in the Immune and tumor microenvironment. *Hum Immunol*. 2021: S0198-8859(21)00170-1. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.06.007.
46. Bonaca M., Morrow D.A., Braunwald E. et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213512.
47. Zeng X., Li L., Wen H., Bi Q. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):53–59. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000412.
48. Hao J., Cheang I., Zhang L. et al. Growth differentiation factor-15 combined with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide increase 1-year prognosis prediction value for patients with acute heart failure: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(19):2278–2285. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000449.
49. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35

УДК 616.126-002-022.6-07

EDN: LDUSQI



И.В. Ракитская¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Е.Ю. Пономарева³,
С.О. Куликова¹

¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

³— ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,
Саратов, Россия

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

I.V. Rakitskaya¹, G.G. Taradin^{*1,2}, E.Yu. Ponomareva³,
S.O. Kulikova¹

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk
National Medical University», Donetsk, Donetsk People's Republic

²— State Institution «Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak»,
Donetsk, Donetsk People's Republic

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

Etiological Structure of Infective Endocarditis in Certain Categories of Patients (Literature Review)

Резюме

В обзоре представлена информация о наиболее частых возбудителях инфекционного эндокардита (ИЭ) среди отдельных категорий пациентов. Основываясь на анализе современных отечественных и зарубежных источников, посвященных изучению ИЭ, в статье описываются условия, предрасполагающие к доминированию тех или иных микроорганизмов у потребителей инъекционных наркотиков, ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов на гемодиализе, с клапанными протезами, пациентов с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, пожилых пациентов и у беременных.

Рассматривается распределение как типичных для ИЭ (стафилококки, стрептококки, энтерококки), так и редких микроорганизмов, а также полимикробного эндокардита в перечисленных группах. Обсуждаются возможные причины преобладания метициллин-чувствительных или метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* у разных категорий пациентов с ИЭ, развития заболевания, инициированного редкими для него формами микробных агентов у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенности микробной флоры в зависимости от сроков развития клапанной инфекции после протезирования. Несмотря на представления о преобладании того или иного микроорганизма как возбудителя ИЭ в конкретной клинической ситуации, при оказании помощи таким пациентам следует стремиться к точной верификации этиологического фактора для выбора эффективной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиология, внутривенные наркоманы, ВИЧ-инфицированные, пожилые, беременность, сахарный диабет, злокачественные опухоли, гемодиализ, инфекция протезированных клапанов

*Контакты: Тарадин Геннадий Геннадьевич, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.06.2022 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Для цитирования: Ракитская И.В., Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю. и др. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 24-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35. EDN: LDUSQI

Abstract

The review contains information about the most common pathogens of infective endocarditis (IE) in certain categories of patients. Basing on analysis of current national and foreign sources concerning IE study there are description of conditions favoring to dominance of various microorganisms in intravenous drug users, HIV-infected patients, patients on hemodialysis, with valve prostheses, diabetes mellitus and malignant neoplasm patients, elderly patients, and pregnant women.

Distribution of both as typical for IE (*staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*) and rare microorganisms as well polymicrobial endocarditis in mentioned above groups is considered. There is discussion about possible reasons of prevalence of methicillin-sensitive or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* species in different IE patient categories, disease development initiated by rare forms of microbial agents in immunosuppressive patients, microbial flora features depending on terms valvular infection after valve prosthetics. Despite on consideration about predominance of one or another microorganism as an etiologic agent of IE in given clinical situation, during medical help providing it should strive for precise verification of an etiologic factor for choice of effective antibacterial treatment.

Key words: *infective endocarditis, etiology, intravenous drug users, HIV-infected, elderly, pregnancy, diabetes mellitus, malignant tumors, hemodialysis, prosthetic valve infection*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.06.2022

Accepted for publication on 25.07.2022

For citation: Rakitskaya I.V., Taradin G.G., Ponomareva E.Yu. et al. Etiological Structure of Infective Endocarditis in Certain Categories of Patients (Literature Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 24-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35. EDN: LDUSQI

АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГД — гемодиализ, ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана, ПИН — потребитель инъекционных наркотиков, СД — сахарный диабет

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является относительно редким (частота в общей популяции варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения) и, в то же время, достаточно тяжелым заболеванием с сохраняющимся высоким уровнем госпитальной (6,9–20 %) и годичной (до 40 %) летальности [1]. Среди основных причин неблагоприятного исхода выделяют тяжелую клапанную дисфункцию, тромбоэмболические осложнения, сепсис и полиорганную недостаточность. Течение ИЭ в каждом конкретном случае зависит от нескольких факторов: особенностей возбудителя заболевания, фоновой и сопутствующей патологии, наличия иммунодефицитных состояний и, вероятно, генетической предрасположенности у отдельных пациентов [1, 2]. Очевидно, свойства микроорганизма-возбудителя (разнообразие факторов патогенности и вирулентности, массивность и путь проникновения в кровоток, устойчивость к антибиотикам) в значительной степени определяют тот или иной клинический сценарий ИЭ, а борьба с инфекционным агентом, т.е. рациональная антибактериальная терапия, остается основным направлением лечения заболевания и в XXI столетии. Установление этиологического фактора по результатам

бактериологического, реже — серологического исследования крови является «большим» диагностическим критерием ИЭ, определенным в международных согласительных документах [3, 4]. Однако в реальной клинической практике нередко приходится начинать антибактериальную терапию ИЭ в эмпирическом режиме (до получения результатов посева крови или при негативной гемокультуре) [5, 6], ориентируясь на наиболее вероятного в конкретном случае возбудителя. В таких ситуациях максимально верное предположение вероятного этиологического фактора, основанное на оценке анамнестических данных и клинической ситуации, может существенно помочь в выборе оптимального режима эмпирической антибактериальной терапии, следовательно, положительно сказаться на исходе заболевания [7].

Этиология ИЭ с момента первого проведенного бактериологического исследования в конце XIX века за период изучения претерпела определенные изменения [8]. Так, стрептококки, будучи явными «лидерами» инфекционного процесса при ИЭ в конце XIX — начале XX столетия, уступили место стафилококкам [9]. Однако и сегодня ИЭ остается преимущественно грамположительной инфекцией с ведущей этиологической

ролью стафилококков, стрептококков и энтерококков [2]. Изменения в этиологической структуре ИЭ связывают с увеличением числа инвазивных диагностических и лечебных процедур: кардиохирургических операций, имплантаций кардиостимуляторов, гемодиализа, а также с внутривенным введением лекарственных препаратов и наркотиков [2].

Пациенты с сахарным диабетом (СД), инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), принимающие препараты, подавляющие иммунитет (например, в случаях аутоиммунных, злокачественных заболеваний, трансплантации органов и др.) относятся к группе максимального общего (некардиального) риска ИЭ. В обзоре приведена современная информация, касающаяся наиболее вероятных возбудителей заболевания у отдельных категорий пациентов, в частности, у пациентов, принимающих внутривенные наркотики, ВИЧ-инфицированных, пациентов, находящихся на гемодиализе, пациентов с СД, злокачественными новообразованиями, а также у беременных и пожилых.

Роль микробиологического исследования в диагностике инфекционного эндокардита

С 2000г. диагностика ИЭ базируется на использовании модифицированных критериев диагностики Дьюка (разработанные в Университете Дьюка, г.Дарем, США), которые были дополнены обнаружением в гемокультуре *S. aureus*, независимо от пути инфицирования, бактериологическими и/или серологическими доказательствами *Coxiella burnetii* и данными трансэзофагеальной эхокардиографии (Табл. 1) [3].

Положительная культура крови является одним из двух больших диагностических критериев ИЭ, в связи с чем, определение возбудителя является важнейшим этапом диагностики заболевания и надежным ориентиром выбора оптимального антибактериального препарата. Посев крови позволяет выявить возбудитель и провести тест на его чувствительность к антибиотикам.

Отсутствие роста культуры при рутинном микробиологическом исследовании позволяет предположить в качестве этиологического фактора возбудителей, редко ассоциирующихся с эндокардитом. Например, нетоксигенные, экстрацеллюлярные бактерии, требующие сложные питательные условия для роста в лаборатории, а также грибковую флору или внутриклеточных возбудителей (в частности, *Coxiella burnetii*, *Chlamidia*, *Tropheryma whippelii*), определить которых невозможно в обычной клинической практике [10].

С целью выявления указанных микроорганизмов рекомендуется углубленное бактериологическое исследование, включая посев крови на шоколадный агар, серологические, иммунологические, иммуногистохимические методы. Неоспоримую важность имеют результаты полимеразной цепной реакции при исследовании крови и резецированного при оперативных вмешательствах материала тканей клапанов или эмболических фрагментов [11].

Этиология и особенности патогенеза инфекционного эндокардита в общей популяции

Среди возбудителей ИЭ преобладает кокковая флора: стафилококки и стрептококки ответственны за 70-80 % случаев [12]. *S. aureus* остается доминирующим патогеном, вызывающим ИЭ в 25-30 % случаев, при этом доля коагулазонегативных стафилококков составляет 8-11 % [12]. Стрептококки, в основном группы *Viridans*, вызывают заболевание примерно в 30 % случаев. Грамотрицательные микроорганизмы, включая представителей группы HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и подвиды *Kingella*), являются возбудителями ИЭ в 3-5 % случаев, и намного реже — не-HACEK патогены, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и др. [10].

Грибковая флора редко выступает в роли этиологического фактора ИЭ (до 2 %) и выявляется преимущественно у иммуносупрессивных пациентов [5].

Согласно современным представлениям, формирование микробной вегетации начинается с попадания бактерии в системный кровоток из полости рта, гастроинтестинального или урогенитального тракта, либо через кожу (микротравмы, гнойничковые инфекции), венозные катетеры или после инвазивных диагностических или хирургических манипуляций. Бактериемия, являясь первым этапом в событиях патогенеза, инициирует последующие, а именно — адгезии и колонизации [13]. Во время второго этапа — адгезии — бактерии (особенно грамположительные) с помощью поверхностных адгезинов прикрепляются к аномальному или поврежденному эндотелию [13]. Эти специализированные белки являются связующим звеном бактериальной адгезии с белками внеклеточного матрикса хозяина, чему способствуют тромбоцитарные микротромбы и фибрин. Наконец, бактериальная адгезия способствует росту колоний микроорганизмов, при котором бактериальное размножение происходит параллельно с миграцией лейкоцитов, инфильтрацией, воспалением, приводящими в итоге к образованию зрелой вегетации [14]. Защиту от иммунного ответа хозяина обеспечивает биоплёнка, которую способны продуцировать большинство микроорганизмов, вызывающих ИЭ. Этот защитный механизм позволяет бактериальному скоплению проникать в экстрацеллюлярный слизеподобный матрикс с дистанционными межмикробными взаимодействиями и синхронизированной экспрессией генов, ускоряющей образование и созревание вегетации [14].

Инфекционный эндокардит у лиц, применяющих внутривенные наркотики

Проблема незаконного использования наркотиков в современном мире не утрачивает своей актуальности. В международном отчете [15] сообщается, что в 2019г.

Таблица 1. Модифицированные критерии Дюка с дополнениями ESC 2015г. [4].

Большие критерии
Положительная культура крови для ИЭ a. Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: - Viridans streptococci, Streptococcus gallolyticus (bovis), т, Staphylococcus aureus или - внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции или b. Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови: - две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или - все три или большая часть 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом в 1 ч и более) или c. Единичная положительная культура крови на Coxiella burnetii или титр антител IgG 1 фазы > 1:800
Методы визуализации позитивные для ИЭ a. Позитивная эхокардиограмма для ИЭ: - вегетация - абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула - перфорация или аневризма клапана - новая частичная несостоятельность протезированного клапана. b. Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ (только если протез был установлен более трех месяцев назад) или с помощью радиоактивно меченых лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ/КТ. c. Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.
Малые критерии
1. Предрасположенность, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков. 2. Лихорадка, определяемая как температура выше 38°C. 3. Сосудистые явления (включая диагностированные только с помощью методов визуализации): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джейнуэя. 4. Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор. 5. Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отмеченному выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.
Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии: 2 больших критериев или 1 большого и 3 малых критериев или 5 малых критериев Диагноз ИЭ считается возможным при наличии: 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев

Примечания: курсивом выделены дополнения European Society of Cardiology [4]
¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза; HACEK — Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; ИЭ — инфекционный эндокардит; КТ — компьютерная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

в общей сложности 275 млн человек употребляли запрещенные наркотики, что на 22 % больше показателя 2010г. Количество людей, использующих наркотики инъекционно, составляет более 11,0 млн (диапазон от 8,9 до 14,2 млн) [15]. Наиболее серьезными бактериальными осложнениями у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) являются эндоваскулярные инфекции, в том числе ИЭ, частота которого у этой категории пациентов составляет 8-37,8 % от общего числа случаев заболевания [16].

Table 1. Modified Duke criteria with 2015 ESC additions [4].

Major criteria
Blood culture positive for IE a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: - Viridans streptococci, Streptococcus bovis, HACEK group, Staphylococcus aureus or - community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows: - at least 2 positive cultures of blood samples drawn 12 h apart or - all of 3 or a majority of >4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart) or c. Single positive blood culture for Coxiella burnetii or antiphase I IgG antibody titer 11 : 800
Imaging methods are positive for IE a. Echocardiogram positive for IE - vegetation - abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula - perforation or valve aneurysm - new partial dehiscence of prosthetic valve. b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by 18F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. 2. Fever as temperature >38°C. 3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. 5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.
The diagnosis of IE is considered definitive if: 2 major criteria or 1 major criterion and 3 minor criteria or 5 minor criteria The diagnosis of IE is considered possible in the presence of: 1 major criterion and 1 minor criterion or 3 minor criteria

Note: additions of the European Society of Cardiology are in italics [4]
¹⁸F-FDG — fluorodeoxyglucose; HACEK — Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; IE — infective endocarditis; CT — computed tomography; SPECT — single photon emission computerized tomography; PET — positron emission tomography

Условиями развития бактериемии у ПИН являются инфекции кожи и мягких тканей, применение слюны в качестве растворителя наркотического вещества, выполнение инъекций в нестерильных условиях, повторное использование приспособлений для приготовления вводимых препаратов [17]. ПИН находятся в группе риска развития ИЭ в связи с нередкими сопутствующими заболеваниями, оказывающими иммуносупрессивное воздействие (ВИЧ-инфекция, гепатит С). Перечисленные особенности таких пациентов объясняют высокую

заболеваемость ИЭ, которая почти в 20 раз выше, чем у населения в целом (от 1,5 до 3,3 случаев на 1000 ПИН в год) [16].

ИЭ ПИН имеет определенные отличия от ИЭ общей популяции пациентов. Заболевание чаще встречается среди молодых пациентов [18], известно преобладание поражения правых отделов сердца (до 76-90 % случаев) с развитием тяжелых осложнений — сепсиса, сердечной недостаточности (СН), эмболий [19]. Кроме того описаны случаи ИЭ среди инъекционных наркоманов, протекающие атипично, без лихорадки [20].

Подобно ИЭ в общей популяции, *S. aureus* является микроорганизмом, наиболее часто вызывающим ИЭ у ПИН (до 77,2% случаев ИЭ у потребителей наркотиков против 39,6% среди пациентов общей популяции) [8, 21, 22]. Это связано с более высоким уровнем колонизации кожи *S. aureus* (вероятно, из-за частого нарушения её целостности) у ПИН по сравнению с лицами, использующими наркотики только перорально. Нарушение кожного барьера иглой обеспечивает прямое попадание микроорганизмов в кровоток. В работах, посвященных анализу заболевания у ПИН, опубликованных в последние годы, прослеживается преобладание метициллин-чувствительного штамма *S. aureus* над метициллин-резистентным [18, 21-23]. W. Lorson et al. (2019) подчеркивают этиологическое значение метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и *Pseudomonas* в развитии ИЭ у ПИН и необходимость применения антибиотиков с активностью в отношении этих возбудителей [22].

Стрептококки также могут выступать в роли этиологического фактора ИЭ у ПИН. Частота выявления представителей группы стрептококков (группа *Viridans*, энтерококки, другие стрептококки) в проанализированных работах колебалась от 2 до 20 % (Рис. 1) [18, 21-24].

Streptococcus pyogenes или *Streptococcus* группы А ранее считались достаточно редкими возбудителями ИЭ как в общей популяции, так и у ПИН. Однако в сообщении M. Rebecchi et al. (2021) отмечен рост случаев ИЭ, вызванных *S. pyogenes* или *S.* группы А, причем из 18 пациентов с ИЭ указанной этиологии, 16 (89 %) -принимали инъекционные наркотики[25].

Помимо стафилококков и стрептококков, ИЭ у ПИН может быть вызван редкими возбудителями с более высокой частотой обнаружения псевдомонадных, грибковых штаммов и полимикробных комбинаций [26].

Полимикробный эндокардит встречается редко, но характеризуется высокой летальностью, особенно в случаях присутствия в составе комбинации микроорганизмов разновидности семейства *Candida* [26]. Чаще встречается комбинация *S. aureus* и *S. pneumoniae*, вторым по частоте встречаемости описывают сочетание *S. aureus* и синегнойной палочки [22]. Полимикробный эндокардит описан именно у ПИН и нередко протекает с поражением нескольких клапанов сердца [26]. Лечение таких пациентов сопряжено со значительными сложностями, обусловленными, в первую очередь, резистентностью к обычно применяемым комбинациям

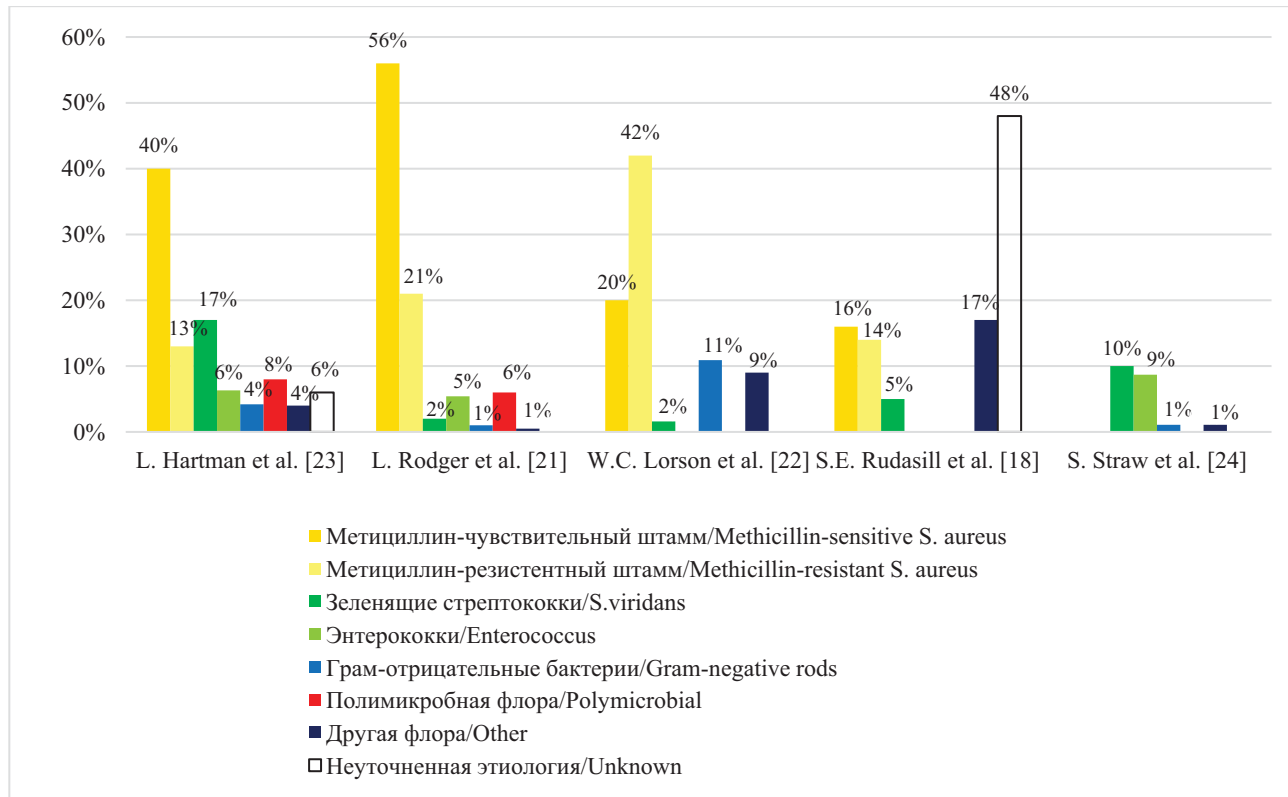


Рисунок 1. Этиологическая структура инфекционного эндокардита у людей, принимающих внутривенные наркотики

Picture 1. The etiological structure of infective endocarditis in injection drug users

антибактериальных препаратов. Только сочетание длительного внутривенного введения антибиотиков в комбинации с противогрибковыми препаратами, а при необходимости — своевременное хирургическое лечение, увеличивают шансы на благоприятный исход заболевания [26].

Использование слюны в качестве растворителя при внутривенных инъекциях наркотиков может вызывать при ИЭ ПИН культивирование классически непатогенных организмов, таких как *Haemophilus parainfluenzae*, *Eikenella corrodens* и *Streptococcus miller* [16, 17].

Очевидно, что при поражении правых отделов сердца и имеющихся сведениях или подозрении на возможность внутривенного введения наркотиков, либо наличии установленного венозного катетера, первоначальный выбор эмпирической антимикробной терапии предусматривает воздействие на *S. aureus*.

Этиология инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ-инфекции

При анализе этиологического аспекта ИЭ у этой категории пациентов следует учитывать как фактор внутривенного употребления наркотиков, так и состояние иммунной системы, в том числе наличие/отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ). ИЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречается нечасто [4], преимущественно у ПИН [27]. Поэтому преобладающим этиологическим фактором у этого контингента пациентов являются стафилококки [4]. Определенная этиологическая роль в возникновении ИЭ на фоне иммуносупрессии принадлежит и патогенным дрожжевым грибам (особенно при использовании внутривенного введения героина, растворенного в лимонном соке), и грамотрицательной флоре [4, 22]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, особенно при отсутствии АРВТ, возрастает этиологическое значение других микроорганизмов, не являющихся актуальными возбудителями ИЭ у пациентов без иммуносупрессии. Например, описаны случаи сальмонеллезного ИЭ в поздних стадиях ВИЧ/СПИДа при отсутствии АРВТ у пациентов с диареей, вызванной одновременным поражением кишечника цитомегаловирусами [28]. Энтерококковый ИЭ у пациентов, не являющихся ПИН, в поздней стадии ВИЧ-инфекции также объясняется тяжелым поражением кишечника [28]. Вероятность энтерококкового генеза ИЭ возрастает у пациентов с ВИЧ-инфекцией и при использовании частых повторных курсов антибиотиков для профилактики и лечения разнообразных инфекций, что подавляет рост других микроорганизмов [8, 28]. Менее распространенными или редкими этиологическими факторами являются *Pseudomonas spp*, *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria spp*, *Corynebacterium spp*, коагулазонегативные стафилококки, *Erysipelothrix* зрелые, *Gemella morbillorum*, *Citrobacter spp*, *Haemophilus spp* и *Eikenella corrodens* [22]. Наконец, примерно в 5 % случаев регистрируется ИЭ, вызванный полимикробной инфекцией [28].

Инфекционный эндокардит у пациентов на гемодиализе

Все пациенты, получающие заместительную почечную терапию, подвержены риску инфекций, в том числе ИЭ. Предрасполагающими условиями являются особенности проведения того или иного метода: гемодиализ (ГД) требует повторного доступа к сосудистой системе через внутривенный катетер или постоянную артериовенозную фистулу, приводящие к частым эпизодам бактериемии, перитонеальный диализ — размещения диализного катетера в брюшной полости, а трансплантация почки предполагает пожизненную иммуносупрессивную терапию. Еще одним фактором риска развития ИЭ служит кальцификация клапанов сердца у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [29], обусловленная нарушениями фосфорно-кальциевого обмена на фоне вторичного гиперпаратиреоза и хронического воспаления.

Источником бактериемии, нередко наблюдающейся среди пациентов, находящихся на системном ГД (более чем в 70 % случаях при центральном катетере) [30], могут являться как эндогенные (условно-патогенная флора кожных покровов), так и экзогенные очаги инфекции (руки медицинского персонала, оборудование).

Условно-патогенная микрофлора кожных покровов и *S. aureus* является основной причиной бактериемии, связанной с сосудистым доступом, у пациентов, длительно получающих ГД (до 75 % случаев) [30, 31]. Другими бактериями, вызывающими ИЭ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, являются коагулазонегативные стафилококки, группы *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa* [30, 31].

В последние годы у пациентов на ГД увеличилась частота метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, и по данным разных авторов этот показатель достигает 40 % случаев ИЭ [31]. Представители *Candida* встречаются крайне редко. Вместе с тем, отмечается относительно высокая частота отрицательных посевов крови, что чаще всего связывают с предшествующим применением антибактериальных препаратов, значительно осложняющим лечение пациентов в дальнейшем [32].

В работе Н. Jeon et al. (2020), изучалась взаимосвязь варианта сосудистого доступа (временный/катетер или постоянный доступ) и пути заражения у пациентов, проходящих процедуру ГД, госпитализированных с диагнозом ИЭ (96 человек) [33]. Из них 57 имели постоянный катетер для диализа. В большинстве случаев (82 %) место доступа для диализа было определено как основной источник инфекции. Наиболее частым возбудителем эндокардита как в группе катетерного диализного доступа, так и в группе постоянного диализного доступа был метициллин-чувствительный *S. aureus*, на долю которого приходилось более трети случаев заболевания. В группе катетерного диализа отмечено больше случаев энтерококкового эндокардита по сравнению с группой пациентов постоянного

доступа (27 % vs 8 %, $p = 0,03$). Всего было зарегистрировано 4 случая ИЭ, вызванного энтерококками, резистентными к ванкомицину.

Инфекционный эндокардит нативных клапанов у пациентов с сахарным диабетом

Необходимость изучения особенностей ИЭ у пациентов с СД продиктована в первую очередь значительным количеством таких пациентов и динамикой увеличения распространенности СД во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2014г. диабетом болели 422 млн человек, при этом с 1980г. этот показатель вырос в три раза [34]. Наблюдающееся старение населения и повсеместное увеличение ожирения очевидно будут поддерживать сохраняющуюся на сегодняшний день тенденцию роста заболеваемости СД. Нарушение иммунитета при СД способствует развитию инфекционных осложнений, в том числе сепсиса и ИЭ. Кроме того, пациенты с СД склонны к тяжелой эндотелиальной дисфункции, которая является одним из центральных патогенетических этапов в развитии ИЭ. Фактически, СД был идентифицирован как фактор риска неблагоприятного прогноза при различных бактериальных инфекциях, включая ИЭ [35].

Высокую распространенность СД среди пациентов с ИЭ подтверждают крупные исследования последних лет, проведенные Т. Abe et al. (США) [36] и J. De Miguel-Yanes et al. (Испания) [37]. В ходе изучения особенностей ИЭ на фоне СД авторы этих двух анализов также сравнили этиологическую структуру заболевания в группах пациентов с сопутствующим СД и без него.

Среди пациентов группы с СД в испанском анализе преобладающими микроорганизмами были *S. aureus* (14,7 % vs 13,2 %; $p = 0,07$) и энтерококки (16,2 % vs 14,2 %; $p = 0,02$), тогда как *Viridans streptococci* (18,9 % vs 21,8 %; $p = 0,003$) чаще выявляли среди пациентов без сопутствующего СД [37].

Схожее распределение возбудителей ИЭ обнаружено и в анализе американских исследователей. У пациентов с СД чаще выявлялись *S. aureus* (35,6 % vs 33,1 %; $p < 0,001$), другие стафилококки (6,7 % vs 5,4 %; $P < 0,001$), энтерококки (7,6 % vs 6,5 %; $p < 0,001$), стрептококки группы В (1,6 % vs 1,3 %; $p < 0,001$) и грамотрицательные организмы (4,8 % vs 3,8 %; $p < 0,001$) [36].

Авторы делают вывод, что причиной более высоких показателей выявления стафилококков, энтерококков и грамотрицательных микроорганизмов могут служить более частые госпитализации пациентов с СД по различным причинам, что способствует развитию у них внутрибольничных инфекций. Высокая вероятность заражения золотистым стафилококком является одной из причин неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с СД и ИЭ, в связи со склонностью к формированию абсцесса, деструкции клапанов, что требует агрессивной антибактериальной терапии и раннего хирургического лечения [36].

Инфекционный эндокардит у беременных

Знания об ИЭ во время беременности ограничиваются чрезвычайно низкой распространенностью заболевания в этой группе (≈ 1 случай ИЭ на 100 тыс. беременных) [38]. Заболевание, как правило, развивается на фоне ранее существующего поражения клапанного аппарата сердца, врожденного, реже — ревматического, внутрисердечных инородных тел или вследствие внутривенного употребления наркотиков. Как и в общей популяции небеременных с ИЭ, отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев ИЭ у беременных, связанных с внутривенным употреблением наркотиков [38, 39].

Несмотря на невысокий уровень заболеваемости ИЭ при беременности, материнская смертность составляет 33 %, кроме того, у беременных с ИЭ отмечена высокая частота эмболических осложнений и микотических аневризм [39]. Ошибочная интерпретация некоторых неспецифических симптомов внутрисердечной инфекции (тахикардия, одышка) как гемодинамических изменений, распространенных при беременности, нередко затрудняет диагностику ИЭ и своевременное назначение антибактериальной терапии [40].

В систематическом обзоре случаев ИЭ у беременных и женщин в послеродовом периоде, выполненном К. Kebed et al. (2014), изучались материнские факторы риска, микробиологический профиль, исходы как со стороны матери, так и плода [39].

Среди беременных, а также у женщин в послеродовом периоде было выявлено 90 случаев ИЭ. Возбудителями, выявляемыми чаще других, были стрептококки и стафилококки у 39 (43,3 %) и 23 (25,6 %) женщин соответственно. У 8 женщин (8,9 %) результаты посевов были отрицательными и у 3 (3,3 %) женщин обнаружен полимикробный ИЭ.

Локализация ИЭ в левых отделах сердца (43 эпизода с локализацией на одном клапане и 6 случаев с поражением двух клапанов) чаще наблюдалась при обнаружении стрептококковых, чем стафилококковых возбудителей.

По результатам анализа данных литературы за 15 лет (1997–2013гг.) S. Yuan изучил 30 случаев ИЭ у беременных на разных сроках [41]. Среди них один или два патогена обнаруживались в посеве крови или культуре из вегетации у 21 пациентки. Согласно выводам, сделанным автором, преобладающим инфекционным агентом у беременных с ИЭ был золотистый стафилококк (38,1 %), вторым по частоте являлся зеленящий стрептококк (19 %). С одинаковой частотой (9,5 %) высевались следующие микроорганизмы *S. mitis*, *S. aureus* в сочетании с *H. parainfluenzae*, α -гемолитические стрептококки группы А, *S. agalactiae*, *S. mutans* в сочетании с *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *Salmonella typhi* и *H. parainfluenzae*. В целом стрептококки разных видов в исследовании S. Yuan ответственны за 48 % случаев ИЭ. Золотистый стафилококк в отдельности или в сочетании выделен в 9 (43 %) случаях ИЭ.

ИЭ трикуспидального клапана при беременности и после аборта чаще обусловлен стрептококками группы В. Эти бактерии могут быть изолированы из

генитальной зоны у 5–40 % женщин и ответственны также за развитие неонатального сепсиса, хориоамнионита, эндометрита и бактериемии матери. Иногда эндокардит беременных вызывается редкими микроорганизмами. В частности, описаны случаи ИЭ, при которых инфекционным агентом были *Bacillus cereus*, *Abiotrophia defectiva*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Candida parapsilosis* и др. [41].

Инфекционный эндокардит у пожилых пациентов

За последние 50 лет наметилась отчетливая тенденция к «старению» ИЭ [42]. У лиц старше 70 лет заболеваемость ИЭ в разных странах составляет 14,5–20 случаев на 100 тыс. человек в год [2, 42].

Особенности этиологии ИЭ у пожилых обусловлены несколькими обстоятельствами, свойственными этой возрастной группе. Год от года возрастает количество пожилых пациентов с протезированными клапанами,

с внутрибольничной инфекцией вследствие частых госпитализаций и инвазивных методов обследования [2]. Около половины всех случаев нозокомиального ИЭ у пожилых пациентов связана с использованием внутрисосудистых катетеров и других инвазивных приспособлений.

Среди пожилых более распространены злокачественные новообразования, СД, патология мочевого и пищеварительного тракта [43].

Суммируя результаты исследований, оценивающих особенности возбудителей ИЭ у пожилых (>65–70 лет) по сравнению с более молодыми пациентами, следует отметить увеличение частоты выявления энтерококков, *S. bovis* и относительное снижение количества эндокардитов, вызванных *S. viridans*, а также *S. aureus* (Рис. 2) [42].

Среди стафилококков, наиболее часто ассоциирующихся с нозокомиальным ИЭ, преобладают метициллин-резистентные и коагулазонегативные штаммы [51, 52].

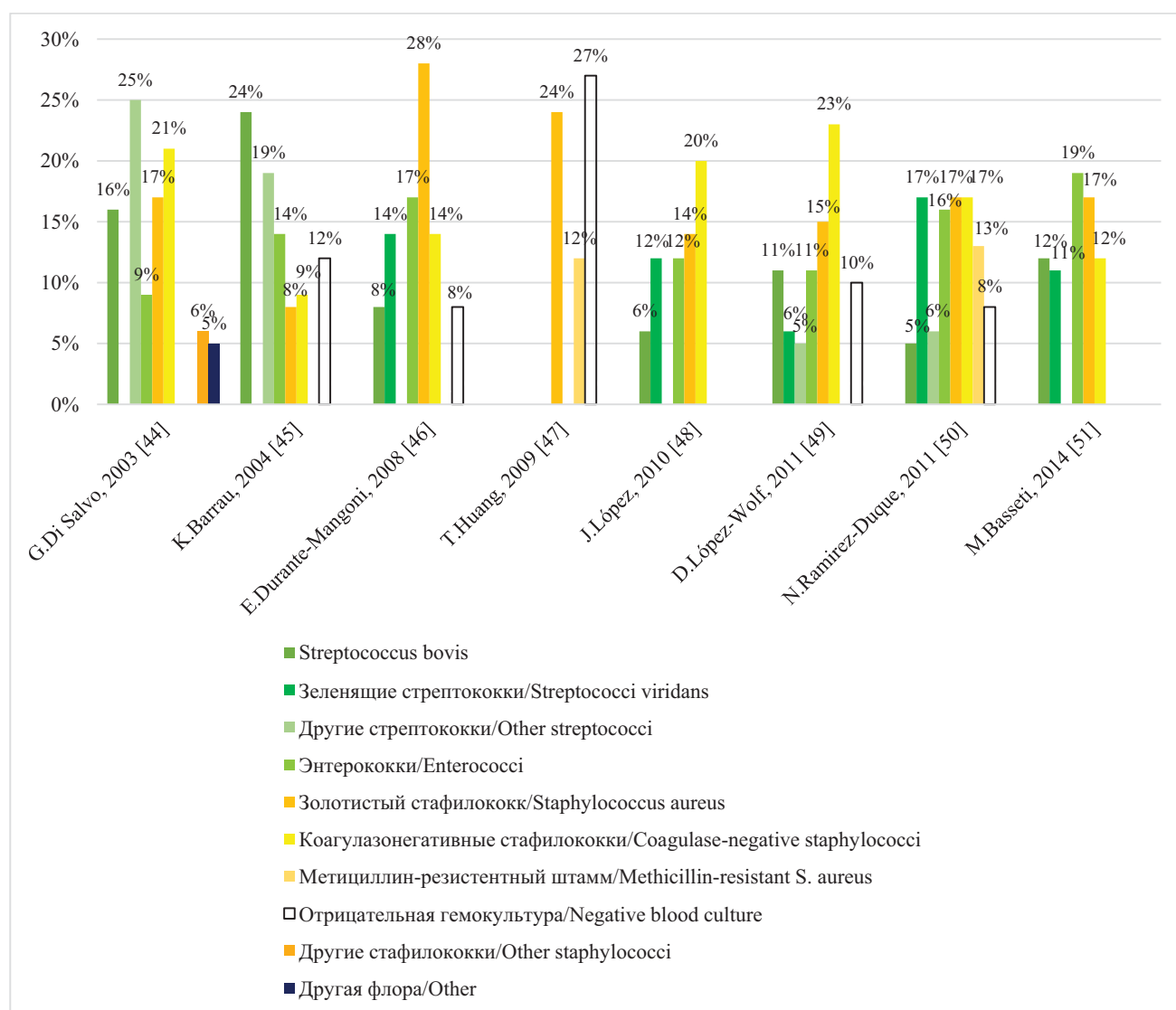


Рисунок 2. Характеристика возбудителей инфекционного эндокардита среди пожилых лиц
Picture 2. Characterization of causative agents of infective endocarditis among the elderly

Увеличение ИЭ у пожилых, вызванного энтерококками, связывают с большей встречаемостью воспалительных и онкологических заболеваний толстой кишки, а также часто выполняемыми инструментальными манипуляциями на урологическом и желудочно-кишечном трактах. ИЭ, вызванный *S. bovis*, как правило, также ассоциируется с опухолевыми заболеваниями толстого кишечника [53].

У пожилых пациентов характерно развитие ИЭ в результате присоединения внутрибольничной инфекции, представленной в основном *S. aureus*. Чрескожные манипуляции наиболее часто являются причиной развития стафилококкового, а процедуры на мочевыводящих путях — энтерококкового ИЭ [4]. Кроме того, среди возбудителей эндокардита выделяют различные виды оральных стрептококков.

При ИЭ искусственного клапана, как правило, выделяют коагулазонегативный стафилококк, устойчивый к оксациллину.

У пациентов с ИЭ, пребывающих в домах престарелых, часто обнаруживают микроорганизмы, резистентные к антибиотикам — метициллин-устойчивые стафилококки, ванкомицин-устойчивые энтерококки и устойчивые к пенициллину пневмококки [52].

Грамотрицательные палочки и грибковая флора выявляются, как правило, у пациентов, находящихся на парентеральном питании. Возбудители группы НАСЕК, а также грибы встречаются сравнительно редко — в 1-5 % случаев [42]. Довольно часто (8-27 %) возбудитель заболевания выявить не удастся [4].

Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования

В последнее время значительный интерес вызывает проблема ассоциации ИЭ и злокачественных новообразований, что обусловлено как ростом ИЭ среди лиц пожилого возраста, так и увеличением частоты злокачественных опухолей у этой категории пациентов [54]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. ИЭ у онкологических пациентов выделен как особая форма заболевания [6]. При сочетании ИЭ с онкологическими заболеваниями в зависимости от «входных ворот» инфекции и клинической ситуации наблюдается бактериемия как с типичными для ИЭ возбудителями (*S. mitis*, *S. galolyticus*, другие стрептококки группы D, энтерококки, *S. aureus*), так и с редкими для ИЭ микроорганизмами (*Lomentospora prolificans*) [54]. Среди механизмов, объясняющих развитие ИЭ при новообразованиях, обсуждаются бактериемия (следствие распада опухоли, повышения проницаемости слизистых после нередких инвазивных лечебно-диагностических процедур), иммуносупрессия, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией, развитие небактериального тромбэндокардита, обусловленного гиперкоагуляцией и возрастными изменениями (марантический эндокардит) [54]. У пациентов, перенесших ИЭ, возрастает и сохраняется в течение нескольких лет вероятность возникновения злокачественных опухолей, в частности,

колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы [55]. Возникновение ИЭ описано у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, раком легких, молочной и предстательной железы. Однако ИЭ у пациентов с опухолевым поражением толстой и прямой кишки развивается чаще, чем при раке других локализаций, причем с доказанной этиологической ролью *Streptococcus bovis/galolyticus*. Взаимосвязь указанного этиологического фактора ИЭ у пожилых со злокачественными новообразованиями кишечника позволяет рассматривать ИЭ, вызванный *Streptococcus bovis/galolyticus*, в качестве маркера возможной онкологической патологии с рекомендацией к проведению повторной колоноскопии для выявления опухоли кишечника как в период ИЭ, так и в последующие годы [56].

Инфекционный эндокардит протезированного клапана

ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) развивается у 2–10 % пациентов в течение первого года после протезирования и с частотой примерно 0,5 % в год в последующие годы, чаще — после замены аортального клапана, и в одинаковой степени поражает механические и биологические протезы [4]. Раннее возникновение ИЭПК (особенно ранее 2 месяцев после хирургического лечения) вызвано инфицированием в ходе операции бактериями, резистентными к противомикробным препаратам (*S. epidermidis*, дифтероиды, колиформные бациллы, *Candida*, *Aspergillus*) или в раннем послеоперационном периоде через устройства сосудистого доступа (*S. aureus*) [4]. Позднее развитие ИЭПК, особенно после 12 мес от дня операции, происходит в основном при эпизодах транзиторной бактериемии при медицинских вмешательствах. Микробная флора при позднем ИЭПК практически идентична таковой при ИЭ нативных клапанов (стрептококки, *S. epidermidis*, дифтероиды, грамотрицательной флоры видов *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Cardiobacterium hominis*) [4, 57]. Летальность при протезном эндокардите, вызванным золотистым стафилококком и грибковой флорой, достигает 70 %, и выживаемость значительно выше у пациентов, которым выполнено хирургическое удаление пораженных и инфицированных клапанов с санацией пораженных участков и заменой протеза [58]. ИЭПК, вызванный синегнойной палочкой и мультирезистентными энтерококками, плохо поддается медикаментозной терапии [57]. Диагностика ИЭПК требует, как правило, расширенных методов визуализации сердца, а показания к кардиохирургическому вмешательству определяются «командой эндокардита» [4]. Пациенты с клапанными протезами относятся к группе высочайшего риска возникновения ИЭ и требуют назначения антибактериальной профилактики перед инвазивными медицинскими манипуляциями [4, 14].

Заключение

Таким образом, ИЭ и сегодня, в XXI веке, остается преимущественно грамположительной инфекцией,

а стафилококки, стрептококки, энтерококки — «лидерами» среди широкого спектра патогенов, вызывающих ИЭ. Об этом свидетельствует изучение этиологии ИЭ как в популяции пациентов в целом, так и у отдельных категорий пациентов. Грамотрицательная, анаэробная, грибковая флора встречаются в качестве возбудителей ИЭ с существенно меньшей частотой. Этиологические особенности ИЭ у различных групп пациентов определяются в значительной степени путем и массивностью проникновения возбудителя в организм. Анализ возможного источника бактериемии должен стать необходимой формализованной частью медицинской документации пациентов с ИЭ (предшествующие медицинские манипуляции и вмешательства, инфекционные заболевания кожи и мягких тканей, носоглотки, состояние зубов и ротовой полости, устройства постоянного сосудистого доступа, инородные материалы в сердце, повторные внутривенные инъекции и т.п.). Возраст, гигиенические привычки, условия возникновения (в стационаре или вне его) и характер сопутствующей патологии также могут оказывать влияние на преобладание тех или иных возбудителей в каждом случае ИЭ (степень обсемененности кожи и слизистой, колонизация в кишечнике) и ответную реакцию иммунной системы макроорганизма (СД, ВИЧ-инфекция при отсутствии АРВТ, химиотерапия при злокачественных новообразованиях). Однако, несмотря на необходимость клинической оценки особенностей предполагаемого возбудителя для эмпирической антибактериальной терапии, следует стремиться к точной этиологической диагностике ИЭ бактериологическими и серологическими методами. Положительный результат посева крови является одним из «больших» диагностических критериев Дьюка, позволяющий эффективно осуществлять антибактериальную терапию и прогнозировать течение заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ракитская И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части, редактирование рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): кооперация авторского состава, написание и редактирование обзора

Пономарева Е.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): создание идеи рукописи, написание статьи, окончательное редактирование

Куликова С.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): работа с графическим материалом, написание отдельных разделов рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rakitskaya I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>): collection and analysis of literature data, writing a review part, editing the manuscript.

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): cooperation of the authors, writing and editing the review.

Ponomareva E.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): creation of the idea of the manuscript, writing the article, final editing.

Kulikova S.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): work with graphic material, writing separate sections of the manuscript.

Список литературы/Referents:

- Marques A., Cruz I., Caldeira D., et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1): 1-8. doi: 10.36660/abc.20180194.
- Habib G., Erba P.A., Jung B., et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019 Sep 3. pii: ehz620. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
- Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8. doi: 10.1086/313753.
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд, ГЭОТАР-Медиа, 2012; 368 с. Tyurin V.P. Infective Endocarditis: manual. Pod red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko. 2-e izd, GEOTAR-Media, 2012; 368 p. [In Russian].
- Пономарева Е.Ю. Антибактериальная терапия на разных этапах лечения пациентов инфекционным эндокардитом: правильно ли мы действуем? Клиническая медицина. 2016; 94 (9): 662-668. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-9-662-668
- Ponomareva E.Yu. Antibacterial therapy at different stages of treatment of infectious endocarditis. Do we act correctly? *Klin. Med.* 2016; 94 (9): 662—668. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-9-662-668 [In Russian].
- Cuervo G., Escriva-Vidal F., Gudiol C. et al. Current challenges in the management of infective endocarditis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 641243. doi: 10.3389/fmed.2021.641243.
- Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaodimos L. et al. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2016; 35(8): 1227–1245. doi:10.1007/s10096-016-2660-6
- Asgeirsson H., Thalme A., Weiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis — epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond).* 2018; 50(3): 175-192. doi: 10.1080/23744235.2017.1392039.
- Raza S.S., Sultan O.W., Sohail M.R. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: state-of-the-heart. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(8): 879-85. doi: 10.1586/eri.10.76.
- Fournier P.E., Thuny F., Richet H. et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(2): 131-40. doi: 10.1086/653675.
- Muthiah A., Beitnes J.O., Skulstad H. Patients with infective endocarditis referred to division of cardiovascular and pulmonary diseases at Oslo university hospital between 2014 and 2017. *Scand Cardiovasc J.* 2020; 11: 1-7. doi:10.1080/14017431.2020.1734232.
- Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. *JACC.* 2017; 69(3): 325-344. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066.

14. Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Ракитская И.В. и др. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(2): 2564. doi:10.15829/1728880020212564
Taradin G.G., Ignatenko G.A., Rakitskaya I.V. et al. Practical aspects of prophylaxis of infective endocarditis. Cardiovascular therapy and prevention. 2021; 20(2): 2564. doi:10.15829/1728880020212564 [In Russian].
15. World Drug Report. United Nations publication, Sales No.E.21.XI.8, 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html> (date of the application: 19.07.2022)
16. Sanaiha Y., Lyons R., Benharash P. Infective endocarditis in intravenous drug users. Trends Cardiovasc Med. 2020; 30(8): 491-497. doi: 10.1016/j.tcm.2019.11.007.
17. Shah M., Wong R., Ball L. et al. Risk factors of infective endocarditis in persons who inject drugs. Harm Reduct J. 2020; 17(1): 35. doi: 10.1186/s12954-020-00378-z.
18. Rudasill S.E., Sanaiha Y., Mardock A.L. et al. Clinical outcomes of infective endocarditis in injection drug users. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(5): 559-570. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
19. Shmueli H., Thomas F., Flint N. et al. Right-sided infective endocarditis 2020: challenges and updates in diagnosis and treatment. J Am Heart Assoc. 2020; 9(15): e017293. doi: 10.1161/JAHA.120.017293.
20. Kansara T., Majmundar M.M., Lenik J. et al. Infective endocarditis and intravenous drug users: Never was and never will be taken lightly. Cureus. 2021; 13(1): e12812. doi: 10.7759/cureus.12812.
21. Rodger L., Glockler-Lauf S.D., Shojaei E. et al. Clinical characteristics and factors associated with mortality in first-episode infective endocarditis among persons who inject drugs. JAMA Netw Open. 2018; 1(7): e185220. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5220.
22. Lorson W.C., Heidel R.E., Shorman M.A. Microbial epidemiology of infectious endocarditis in the intravenous drug abuse population: a retrospective study. Infect Dis Ther. 2019; 8(1): 113-118. doi: 10.1007/s40121-019-0232-7.
23. Hartman L., Barnes E., Bachmann L. et al. Opiate injection-associated infective endocarditis in the Southeastern United States. Am J Med Sci. 2016; 352(6): 603-608. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.010.
24. Straw S., Baig M.W., Gillott R. et al. Long-term outcomes are poor in intravenous drug users following infective endocarditis, even after surgery. Clin Infect Dis. 2020; 71(3): 564-571. doi: 10.1093/cid/ciz869.
25. Rebecchi M.T., Heil E.L., Luethy P.M. et al. Streptococcus pyogenes infective endocarditis-association with injection drug use: case series and review of the literature. Open Forum Infect Dis. 2021; 8(6): ofab240. doi: 10.1093/ofid/ofab240.
26. Kaur M., Virdi P., Kaur R. et al. Polymicrobial Pseudomonas plus Candida Parapsilosis endocarditis in an injection drug user: considerations for diagnosis and management. Cureus. 2021; 13(2): e13507. doi: 10.7759/cureus.13507.
27. Khayata M., Tashtish N., Al-Kindi S., Addoumeh A., Alkharabsheh S, et al. Infective endocarditis in patients with HIV: analysis from the national inpatient sample. Circulation. 2019; 140: A13957 doi: 10.1161/circ.140.suppl_1.13957
28. Losa J.E., Miro J.M., Del Rio A. et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature. Clin Microbiol Infect. 2003; 9(1): 45-54. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00505.x.
29. Brandenburg V.M., Schuh A., Kramann R. Valvular calcification in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2019; 26(6): 464-471. doi: 10.1053/j.ackd.2019.10.004.
30. Sadeghi M., Behdad S., Shahsanaei F. Infective endocarditis and its short and long-term prognosis in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100680. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100680.
31. Chaudry M.S., Carlson N., Gislason G.H. et al. Risk of infective endocarditis in patients with end stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(11): 1814-1822. doi: 10.2215/CJN.02320317.
32. Zhang W., Ju P., Liu X. et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of infective endocarditis between haemodialysis and non-haemodialysis patients in China. J Int Med Res. 2020; 48(7): 300060520940435. doi: 10.1177/0300060520940435.
33. Jeon H.D., Lo K.B., Quintero E.E. et al. Dialysis access as a source of infective endocarditis in dialysis patients. Monaldi Arch Chest Dis. 2020; 90(4). doi: 10.4081/monaldi.2020.1505.
34. Weisman A., Fazli G.S., Johns A. et al. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. Can J Cardiol. 2018; 34(5): 552-564. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.002.
35. Østergaard L., Mogensen U.M., Bundgaard J.S. et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. Int J Cardiol. 2019; 278: 280-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106.
36. Abe T., Eytuooyo H.O., De Allie G. et al. Clinical outcomes in patients with native valve infective endocarditis and diabetes mellitus. World J Cardiol. 2021; 13(1): 11-20. doi: 10.4330/wjc.v13.i1.11.
37. De Miguel-Yanes J.M., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V. et al. Infective endocarditis according to type 2 diabetes mellitus status: an observational study in Spain, 2001-2015. Cardiovasc Diabetol. 2019; 18(1): 161. doi: 10.1186/s12933-019-0968-0.
38. Morelli M.K., Veve M.P., Shorman M.A. Maternal bacteremia caused by staphylococcus aureus with a focus on infective endocarditis. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(8): ofaa239. doi: 10.1093/ofid/ofaa239.
39. Kebed K.Y., Bishu K., Al Adham R.I. et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1143-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.024.
40. Пономарева Е.Ю., Рогожина И.Е. Инфекционный эндокардит при беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 5–9. doi:10.18565/aig.2018.3.5-9
Ponomareva E.Yu., Rogozhina I.E. Infective endocarditis during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2018, 3: 5–9. doi:10.18565/aig.2018.3.5-9 [In Russian].
41. Yuan S.M. Infective endocarditis during pregnancy. J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(2): 134-139.
42. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал. 2016; 1 (129): 80–89. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89
Vatutin N.T., Taradin G.G., Chaus E.A. i dr. Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2016; 1 (129): 80–89. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89 [In Russian].
43. Menchi-Elanzi M., Ramos-Rincón J.M., Merino-Lucas E. et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. Aging Clin Exp Res. 2020; 32(7): 1383-1388. doi: 10.1007/s40520-019-01314-3.
44. Di Salvo G., Thuny F., Rosenberg V. et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. Eur Heart J. 2003; 24(17): 1576-1583. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00309-9.
45. Barrau K., Boulamery A., Imbert G. et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(4): 302-8. doi: 10.1111/j.1198-743X.2004.00776.x.
46. Durante-Mangoni E., Bradley S., Selton-Suty C. et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2008; 168(19): 2095-103. doi: 10.1001/archinte.168.19.2095.

47. Huang T.Y., Tseng H.K., Liu C.P. et al. Comparison of the clinical manifestations of infective endocarditis between elderly and young patients — a 3-year study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42(2): 154-9.
48. López J., Revilla A., Vilacosta I. et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010; 121(7): 892-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365.
49. López-Wolf D., Vilacosta I., San Román J.A. et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(4): 329-333. doi: 10.1016/j.recesp.2010.05.005.
50. Ramírez-Duque N., García-Cabrera E., Ivanova-Georgieva R. et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* 2011; 63(2): 131-8. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.021.
51. Bassetti M., Venturini S., Crapis M. et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol.* 2014; 177(2): 636-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.184.
52. Wu Z., Chen Y., Xiao T. et al. The clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly from 2007 to 2016 in a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 937. doi: 10.1186/s12879-019-4546-6.
53. Oliver L., Lavoute C., Giorgi R. et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart.* 2017; 103(20): 1602-1609. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310853.
54. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Барсегян В.А., и др. Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования: факты и гипотезы. *Клиницист.* 2018; 12(1): 17-24. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24.
- Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Barsegyan V.A. et al. Infective endocarditis and malignant neoplasms: facts and hypotheses. *The Clinician.* 2018; 12(1): 17-24. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24 [In Russian].
55. Thomsen R.W., Farkas D.K., Friis S. et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med.* 2013; 126(1): 58-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.026.
56. García-Albeniz X., Hsu J., Lipsitch M. et al. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(1): 41-49. doi:10.1007/s10654-015-0111-9.
57. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ, 2021. М.: 192 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-infektsionnyi-endokardit-i-infektsiya-vnutriserdechnykh-ustroystv-utv/> (дата обращения: 19.07.2022)
- Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. *Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya RF*, 2021. М.: 192 p [Electronic resource]. URL: <https://www.legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-infektsionnyi-endokardit-i-infektsiya-vnutriserdechnykh-ustroystv-utv/> (date of the application: 19.07.2022) [In Russian].
58. Шевченко Ю.Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения). *Клиническая медицина.* 2020; 98(8): 600-605. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605.
- Shevchenko YuL. Surgery of infectious endocarditis (40 years of treatment experience). *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020; 98(8): 600-605. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605. [In Russian].



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45

УДК 616-006.441-06:616.71-007.234

EDN: LHFKGU

Ю.С. Китаева*^{1,3}, Е.А. Праскурничий²¹ — ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия² — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия³ — ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
Екатеринбург, Россия

ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ

Y.S. Kitaeva*^{1,3}, E.A. Praskurnichiy²¹ — Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia² — «State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical
Biophysical Center» of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia³ — Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia

Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Patients with Hodgkin's Lymphoma Associated with Pathogenetic Therapy

Резюме

Лимфома Ходжкина чаще встречается в популяции молодых пациентов. Увеличение общей и безрецидивной выживаемости увеличивает вероятность развития постцитостатических осложнений в виде снижения минеральной плотности костной ткани и связанных с этим низкоэнергетических переломов. **Целью работы** является оценка факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после стандартной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы. В исследование включены 118 человек, из них 88 человек — пациенты с лимфомой Ходжкина и 30 человек — группа контроля. Исследуемая группа пациентов с лимфомой Ходжкина разделена на 2 группы: пациенты, получившие стандартную полихимиотерапию, и пациенты, получившие стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Для всех пациентов измерения минеральной плотности кости проводились с использованием сканера HologicDiscovery QDR (США) в поясничном отделе позвоночника (L2 — L4) и в области бедра (общая площадь бедра и шейки бедра). Были выбраны минимальные измерения минеральной плотности костной ткани и Т-критериев в области бедра и шейки бедра, для молодых пациентов подсчитан Z-критерий. **Результаты.** По результатам денситометрии в обеих исследуемых группах не наблюдалось снижение минеральной плотности костной ткани ниже возрастной нормы. У 13 пациентов (30 %), получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, выявлено снижение Т-критерия, что соответствует остеопении и остеопорозу. В группе стандартной ПХТ снижение Т-критерия наблюдается у 6 пациентов (14 %): до остеопении — у 3 пациентов (7 %), до остеопороза — у 3 пациентов (7 %). Все пациенты с лимфомой Ходжкина, включенные в исследование, получали высокие дозы глюкокортикостероидов. Не выявлено зависимости снижения МПК, Z-критерия и риска низкоэнергетического перелома от стадии и варианта заболевания. **Заключение.** Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни пациентов с лимфомой Ходжкина указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопении.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, денситометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

*Контакты: Юлия Сергеевна Китаева, e-mail: JKhema@yandex.ru

*Contacts Yulia S. Kitaeva, e-mail: JKhema@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.04.2022 г.

Принята к публикации 03.11.2022 г.

Для цитирования: Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45. EDN: LHFKGU

Abstract

Hodgkin's lymphoma is more common in the younger patient population. An increase in overall and recurrence-free survival increases the likelihood of developing post-cytostatic complications in the form of a decrease in bone mineral density and associated low-energy fractures. **The aim of the work** is to evaluate risk factors for bone mineral density decrease in patients with Hodgkin's lymphoma after standard polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Material and Methods:** The study included 118 people, of which 88 people were patients with Hodgkin's lymphoma and 30 people were the control group. The study group of patients with Hodgkin's lymphoma was divided into 2 groups: patients who received standard polychemotherapy and patients who received standard polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. For all patients, measurements of bone mineral density were performed using the HologicDiscovery QDR scanner (USA) in the lumbar spine (L2–L4) and in the thigh region (total area of the thigh and femoral neck). The minimum measurements of bone mineral density and T-scores in the hip and femoral neck were selected, and the Z-score was calculated for young patients. **Results:** According to the results of densitometry in both study groups, there was no decrease in bone mineral density below the age norm. In 13 patients (30 %) who received autologous hematopoietic stem cell transplantation, a decrease in T-score was found, which corresponds to osteopenia and osteoporosis. In the standard PCT group, a decrease in the T-criterion was observed in 6 patients (14 %): to stagnation — in 3 patients (7 %), to osteoporosis — in 3 patients (7 %). All patients with Hodgkin's lymphoma included in the study received high doses of glucocorticosteroids. There was no correlation between the decrease in BMD, Z-criterion and the risk of low-energy fracture on the stage and variant of the disease. **Conclusion:** The high incidence of bone density reduction, taking into account a favorable prognosis for the life of patients with Hodgkin's lymphoma, indicates the need to develop schemes for the prevention of osteoporosis and osteopenia.

Key words: *Hodgkin's lymphoma, densitometry, osteoporosis, bone mineral density*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.04.2022

Accepted for publication on 03.11.2022

For citation: Kitaeva Y.S., Praskurnichiy E.A. Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Patients with Hodgkin's Lymphoma Associated with Pathogenetic Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45. EDN: LHFKGU

ЛХ — лимфома Ходжкина, МПК — минеральная плотность костной ткани, ПХТ — полихимиотерапия, аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГКС — глюкокортикостероиды, PR — частичная ремиссия, CR — полная ремиссия, PD — прогрессирование, SD — стабилизация, DXA-сканирование костей — двухэнергетическая абсорбциометрия костной ткани

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) представляет собой злокачественное заболевание лимфатической системы, возникающее при нарушении лимфопоэза В-лимфоцитов в лимфатическом узле и имеющее характерное лимфогенное метастазирование [1]. Заболевают лица любого возраста, при этом пик заболеваемости приходится на период 20-35 лет [2].

В течение последнего времени заболеваемость ЛХ существенно не изменилась, однако снизилась летальность и увеличилась продолжительность жизни пациентов [3]. Прогноз выживаемости с данным заболеванием при использовании современных методов лечения является относительно благоприятным. У большинства больных после применения стандартной полихимиотерапии (ПХТ) первой линии возможно излечение [2].

Современным и весьма эффективным методом лечения при рецидивном или рефрактерном течении

ЛХ является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), применение которой сопровождается увеличением количества излечившихся пациентов. Однако повышение показателя выживаемости при ЛХ сопряжено с ростом вероятности развития осложнений (в том числе инвалидизирующих и жизнеугрожающих), проводимой ранее цитостатической терапии. Среди множества отдаленных осложнений ПХТ и аутоТГСК выявляется патология опорно-двигательного аппарата, развивающаяся в результате метаболических костных поражений — остеопороза и связанных с ним низкоэнергетических переломов [2,3]. Механизмы развития остеопороза у пациентов с ЛХ изучены недостаточно. В ряде литературных источников снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) представлено как следствие нарушения формирования и разрушения костной ткани, повышенной резорбции костей, в результате действия таких факторов, как применение

цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов (ГКС), нутритивный дефицит, гиподинамия. [3,4]. В этом контексте проблемы диагностики и профилактики остеопороза представляются весьма актуальными для онкогематологии.

Цель исследования: оценить факторы риска снижения МПК у пациентов с лимфомой Ходжкина после стандартной ПХТ и аутоТГСК.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 118 человек, из них 30 человек — группа контроля и 88 пациентов, поступивших в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» с подтвержденным диагнозом ЛХ.

Пациенты с установленным диагнозом были разделены на две основные равные по числу участников (n=44) группы: первая группа — лица, получившие стандартную ПХТ (15 мужчин (34 %), 29 женщин (66 %), медиана возраста 32.5 года), вторая группа — пациенты, получившие стандартную ПХТ и аутоТГСК — 22 мужчин (50 %) и 22 женщин (50 %), медиана возраста 28 лет). Третью группу — группу контроля — составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин (40 %), 18 женщин (60 %), медиана возраста 29 лет). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и морфологическим данным заболевания.

Критериями включения в исследование являлись: 1) достоверный диагноз лимфомы Ходжкина; 2) показания к проведению стандартной ПХТ и/или ПХТ+аутоТГСК. Критериями исключения из

исследования: 1) заболевания эндокринной системы (гиперкортицизм, тиреотоксикоз и др.); 2) ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 3) заболевания органов пищеварения (синдром мальабсорбции, состояния после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте, печеночная недостаточность); 4) онкологические заболевания в анамнезе; 5) алкоголизм и наркомания.

Диагноз ЛХ устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированного лимфатического узла.

Морфологически выделяют две формы данного заболевания: классическая ЛХ и нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием, которая встречается только в 5 % всех случаев заболевания [1]. В свою очередь классическая ЛХ имеет 4 гистологических варианта с единым иммунофенотипом: нодулярный склероз (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и вариант с лимфоидным истощением [1]. Неблагоприятные варианты с лимфоидным истощением и нодулярным склерозом II типа встречаются не более чем в 10 % случаев [1, 2].

В сформированных группах пациенты разделились в зависимости от гистологического варианта заболевания. Наибольшее количество имело нодулярный склероз — 40 пациентов (91 %) в первой группе и 41 пациент (93 %) — во второй. В малом количестве были представлены вариант с лимфоидным истощением — 1 пациент (2 %) во второй группе и смешанноклеточный вариант — 4 пациента (9 %) и 2 пациента (5 %) в первой и второй группах соответственно. Вариант с преобладанием лимфоидной ткани обнаружен не был (таблица 1).

Таблица 1. Характеристики во всех изучаемых группах
Table1. Characteristics in all study groups

Категории/ Categories	Группа ПХТ/ PCT Group (n=44)	Группа ПХТ + аутоТГСК/ The PCT + autoTGSK Group (n=44)	Группа контроля/ Control Group (n=30)
Стадия/Stage			
I	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
II	22 (50.0 %)	13 (30.0 %)	–
III	7 (16.0 %)	14 (32.0 %)	
IV	15 (34.0 %)	17 (39.0 %)	
A/B			
A	11 (25.0 %)	11 (25.0 %)	–
B	33 (75.0 %)	33 (75.0 %)	
Вариант/Variant			
нодулярный склероз/ nodular sclerosis	40 (91.0 %)	41 (93.0 %)	
смешанно-клеточный/ mixed-cell	4 (9.0 %)	2 (5.0 %)	–
лимфоидное истощение/ lymphoid depletion	0 (0.0 %)	1 (2.0 %)	
Пол/Gender			
Женский/ Female	22 (50 %)	29 (66 %)	18 (60 %)
Мужской/ Male	22 (50 %)	15 (34 %)	12 (40 %)

В зависимости от стадии заболевания распределение в группах выглядело следующим образом: в первой — преобладали пациенты со II стадией заболевания, во второй — с III и IV — стадиями заболевания. По данным трепанобиопсии подвздошной кости в первой группе опухолевое поражение костного мозга констатировано у 3 пациентов (7%), во второй — у 12 пациентов (27%).

Соотношение бессимптомных форм (А) и интоксикационных форм (В) в обеих группах было одинаково и составило: 11 человек (25%) с А-формой и 33 человека (75%) с В-формой соответственно. Тем самым отмечено преобладание формы (В) в каждой из групп.

В первую линию лечения пациентов с распространенными стадиями ЛХ наиболее часто используется схема АВВД и усиленный вариант схемы BEACOPP — escBEACOPP. У большинства пациентов в группе с аутоТГСК была проведена ПХТ по схеме BEACOPP — 32 пациента (73%), по схеме АВВД — 11 пациентов (25%), по схеме COPDAC — 1 пациент (2%). В группе ПХТ большинство пациентов получили лечение по схеме escBEACOPP — 40 пациентов (91%), АВВД получил 3 пациент (7%), схему Gemr получил также 1 пациент (2%).

Выбор количества курсов определялся в зависимости от распространенности опухолевого процесса и полученного ответа на лечение. В среднем количество проведенных курсов составило 4 (от 2 до 8). Средняя продолжительность ПХТ составила 6 ± 2 месяца в группе аутоТГСК и 8 ± 2 месяца в группе ПХТ. Пациенты не получали лучевую терапию на остаточную опухоль.

В результате проведения 1 линии ПХТ более, чем у половины пациентов второй группы — 32 пациентов (73%) отмечено становление частичной ремиссии (PR). У 8 пациентов (18%) произошла стабилизация процесса (SD). Прогрессирование заболевания (PD) произошло у 4 представителей группы (9%). В первой группе у 33 пациентов (75%) достигнута полная ремиссия (CR) после 1 линии проводимой терапии, у 11 пациентов (25%) — PR.

После проведения рестадирования у пациентов, не достигших CR, были проведены курсы терапии резерва (от 2 до 7), среднее количество которых составило 4 курса; в группе ПХТ потребности в проведении курсов терапии резерва не возникло.

Наибольшее количество пациентов второй группы получило курсы терапии резерва по схемам: DHAP — 34 пациента (77%), escBEACOPP — 10 пациентов (23%), DexamBEAM — 4 пациента (9%), гемзар-содержащие курсы — 9 пациентов (20%), HdCph, BEACOPP, BEACVPP получили по 1 пациенту (2%) каждой схемы лечения.

В целом, проведение курсов терапии резерва позволило улучшить результаты лечения: у 34 пациентов (77%) была достигнута PR, что на 6% выше, чем при использовании 1 линии терапии. SD установлена у 3 пациентов (7%), что меньше на 62% относительно 1 линии. CR констатирована у 6 пациентов (14%), что выше на 67%, чем после 1 линии. PD зафиксировано только у 1 пациента (2%), что меньше на 75% в сравнении с полученным ранее результатом лечения.

В настоящее время в качестве стандарта лечения пациентам, имеющих рецидивное или рефрактерное течение ЛХ, показано проведение аутоТГСК. Все пациенты второй группы получили данный вид лечения. По сведениям ряда исследователей, применение аутоТГСК позволяет увеличить от 30% до 65% долговременную безрецидивную выживаемость при ЛХ. Согласно полученным нами данным, проведение аутоТГСК сопровождалось достижением CR у 29 пациентов (65% случаев), а PR — у 15 пациентов (35% случаев).

Все пациенты основных исследуемых групп не получали остеотропной терапии остеопороза в качестве профилактических мероприятий или схем. Объем проводимой терапии определялся в соответствии с ответом на основную патогенетическую терапию. Пациенты получали сопроводительную терапию ингибиторами протонной помпы, диуретические препараты.

Проводимая противоопухолевая программная терапия была сопряжена с рядом побочных эффектов, среди которых были проанализированы потенциальные факторы риска снижения МПК, повышающие риск развития переломов. Было показано, что после проведения ПХТ и аутоТГСК развиваются изменения гормонального статуса, в частности снижение андрогенной функции у мужчин и фертильной функции у женщин [5], а также манифестируют заболевания кишечника. Кроме того, длительная иммобилизация после аутоТГСК, снижение массы тела, являются факторами риска нарушения костной резорбции [3,4].

Нарушение костной ткани оценивается на основании измерения МПК при двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости). Оценка денситометрических показателей и костной ткани проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford). Костную массу рассчитывают по содержанию минералов на единицу площади кости (МПК, г/см²), процентное отношение к нормативным показателям у пациентов соответствующего пола и возраста и пиковой костной массе [6]. Одновременно рассчитывали Z-критерий — относительно возрастной нормы и T-критерий — относительно пика костной массы [6].

Значение показателей DXA-сканирования костей зависит от возраста, пола и наступления менопаузы. Нормой T-критерия считают ≥ -1.0 , снижением МПК, или остеопенией, — T критерий от -1.0 до -2.5 , остеопороз — T критерий менее -2.5 стандартных отклонений. У молодых людей норма Z критерия > -2.0 , снижением МПК, или остеопенией — Z критерий ≤ -2.0 . При наличии у молодых пациентов в анамнезе переломов нижних конечностей, компрессионных переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук, а также Z критерия ≤ -2.0 — говорят о снижении МПК и/или развитии остеопороза [6].

Хотя T-критерий и рекомендован для оценки остеопении и остеопороза у пациентов старше 50 лет [6], тем не менее, в немногочисленных источниках в этих целях допускается использование данного показателя

и у более молодых пациентов при наличии дополнительных факторов риска снижения МПК [5,7]. У пациентов с гемобластозом, получающих патогенетическую терапию, в качестве подобных факторов выступают снижение андрогенной и фертильной функции, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатической терапии [7]. В этой связи в ходе настоящего исследования Т-критерий использовался в качестве дополнительного параметра, характеризующего риск снижения МПК.

В ходе исследования проводилось анкетирование пациентов, с целью выявления факторов риска, а именно: наличие предшествующих переломов, переломов бедра у родителей, курение, употребление алкоголя, заболеваний в анамнезе, способствующих развитию вторичного остеопороза (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, и т.д.).

У мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе признаки остеопороза чаще выявляются в области шейки бедренной кости, а у лиц моложе 50 лет — в поясничном отделе позвоночника [3, 8].

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовался критерий Шапиро-Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) (Me [Q1; Q3]). Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия показателей и выявленные связи считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам денситометрии, в обеих исследуемых группах не наблюдалось снижение МПК ниже нормы, по сравнению с группой контроля, как показано в таблице 2.

У 11 пациентов (25 %), получивших аутоТГСК, выявлено снижение Т-критерия, что соответствует остеопении (значение Т-критерия от -1.0 до -2.5), у 2 пациентов (5 %) Т-критерий, равный -2.6 и -3 соответственно.

Таблица 2. Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах
Table 2. Parameters of bone mineral density in the studied groups

Параметры/ Parameters	Группа ПХТ/ PCT Group	Группа ПХТ + аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group	Группа Контроль/ Control Group	Р
Количество пациентов/ Number of patients	n=44	n=44	n=30	–
МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	1.0 [0.97; 1.05]	0.93 [0.82; 1.03]	1.03 [0.0; 0.0]	–
Z-критерий/ Z-criterion	-0.4 [-2.8; 0.2]	-1.1 [0.5; -3.2]	-0.3[0.2; -1.9]	p2-1: < 0.001* p2-3: =0.0167* p1-3: =0.056
Т-критерий L1-L4/ T-criterion L1-L4	-0.5 [-1.1; -0.2]	-1.27 [-0.4; -3]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: =0.0235* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0128*
Т-критерий шейка бедра/ T-criterion hip neck	-0.5 [-1.1; -0.2]	-0.12 [-0.2; -2]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: =0.025* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0486*
Т-критерий общий/ The T-criterion is general	-0.7 [-0.1; -1.2],	-0.39 [-0.1; -1.6]	0.0 [0.0; 0.0],	p2-1: =0.0018* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0414*

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 — отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 — отражает различия между 1 и 3 группами;
* отмечены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$
Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2, p2-3 — reflects the differences between groups 2 and 3, p1-3 — reflects the differences between groups 1 and 3;
* statistically significant differences were noted at $p < 0.05$

В группе пациентов, получивших стандартную ПХТ, снижение Т-критерия выявлено у 6 пациентов (14%): до остеопении — у 3 пациентов (7%), до остеопороза — у 3 пациентов (7%). Значения МПК в группах лечения статистически значимо не различались. В группе контроля МПК, Z-критерий и Т-критерий регистрировались в пределах нормальных значений.

Снижение МПК во второй группе пациентов оказалось на 12 % выше, чем в сравниваемой группе. При этом степень снижения МПК не зависела от продолжительности заболевания, количества курсов ПХТ, однако проведение аутоТГСК вызывала выраженное снижение МПК.

Взаимосвязь ИМТ, количества курсов ПХТ, дозы ГКС, числа курящих пациентов показано в таблице 3.

При анализе распространенности факторов риска снижения МПК значимых различий ИМТ, числа курящих пациентов в исследованных группах не выявлено (таблица 3). В обеих группах преобладали лица с избыточной массой тела — 21 пациент (48 %) и 24 пациента

(55 %) соответственно. Дефицит массы тела у данных пациентов выявлен только у 2 пациентов (4.5 %) первой группы.

В силу определенных различий используемых дозировок ГКС для достижения ремиссии у пациентов с ЛХ представлялось логичным изучить значения МПК в группах, отличающихся в зависимости от использованной суммарной дозы препаратов данной группы. К сожалению, в группе ПХТ подобный анализ оказался весьма затруднителен в силу включения в нее единичного случая использования суммарной дозы ГКС менее 7 тыс. мг и проблематичности сравнения с подгруппой численностью 43 человека. Тем не менее, в группе пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к ПХТ аутоТГСК, детализация данного вопроса оказалась вполне состоятельной и продемонстрировала однозначное усугубление снижения МПК при использовании высоких дозировок ГКС при изучении данного параметра в любой из исследованных анатомических областей (таблица 4).

Таблица 3. Факторы риска снижения МПК в исследованных группах
Table 3. Risk factors for a decrease in BMD in the studied groups

Факторы/ Factors	Группа ПХТ/ PCT Group (n=44)	Группа ПХТ+ аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group (n=44)	Группа Контроль/ Control Group (n=30)	p
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	25.28 [22.3; 28.35]	24.82 [22.78; 29.9]	23.71 [21.64; 25.35]	p2-1: =0.3567 p2-3: =0.0391 p1-3: =0.0770
Количество курсов ПХТ/ Number of PCT courses	6±2	8±2	–	p1-2: < 0.001*
ГКС/ GCS: до/up to 7000 мг/mg более/more than 7000 мг/mg	1 (2 %) 43 98 %)	11 (25 %) 33 (75 %)	–	p1-2: =0.0058*
Курящие, чел/ Smokers, people	16(36 %)	13 (30 %)	6 (20 %)	p2-3: =0.1825 p2-3: =0.2885 p1-3: =0.3109

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 — отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 — отражает различия между 1 и 3 группами;
* отмечены статистически значимые различия при p ≤0,05
Note: p1-2 — reflects differences between groups 1 and 2, p2-3 — reflects differences between groups 2 and 3, p1-3 — reflects differences between groups 1 and 3;
* statistically significant differences were noted at p <0.05

Таблица 4. Значения МПК в группах пациентов с ЛХ в соответствии с применяемой суммарной дозой ГКС
Table 4. BMD values in groups of patients with LH in accordance with the total dose of GCS used

Область оценки/ Evaluation Area	Параметр/ Parameter	Группа ПХТ/PCT Group			Группа ПХТ+аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group		
		до/up to 7000мг /mg ГКС/GCS	Более/more than 7000мг/mg ГКС/GCS	p	до/up to 7000мг /mg ГКС/GCS	Более/more than 7000мг/mg ГКС/GCS	p
Количество пациентов в зависи- мости от полученной дозы ГКС/ The number of patients depending on the received dose of GCS		n=1	n=43	–	n=11	n=33	–
Шейка бедра/ Hip neck	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.81 [0.81;0.81]	0.82 [0.8;0.94]	0.3182	0.81 [0.76;0.88]	0.72 [0.64;0.78]	0.0122*
Общий/ General	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.91 [0.91;0.91]	0.95 [0.88;0.99]	0.3762	0.91 [0.89; 0.99]	0.86 [0.71;0.91]	0.0167*
L1-L4	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.99 [0.99;0.99]	1.0 [0.97; 1.05]	0.4686	0.98 [0.91; 1.07]	0.91 [0.82;1.02]	0.0307*

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p3-4 — отражает различия между 3 и 4 группами; * отмечены статистически значимые различия при p ≤0,05
Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2, p3-4 — reflects the differences between groups 3 and 4; * statistically significant differences were noted at p <0.05

Результаты оценки корреляционной связи МПК в области исследования L1-L4 со стадией заболевания представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, зависимости снижения МПК, Z-критерия и риска низкоэнергетического перелома от стадии заболевания значимых корреляционных связей выявить не удалось.

Как известно, развитие менопаузы является значимым фактором риска снижения МПК. Снижение

фертильной функции у женщин и андрогенной функции у мужчин обусловлено применением цитостатических препаратов. Алкилирующие агенты (циклофосфамид, пракарбазин) в схемах ПХТ вызывает цитостатическое повреждение яичников у женщин и приводит к снижению антимюллера гормона. ПХТ подавляет функцию яичников, приводит к вторичной менопаузе [3, 5, 7].

В связи с указанным обстоятельством нами проведена оценка плотности костной ткани у женщин

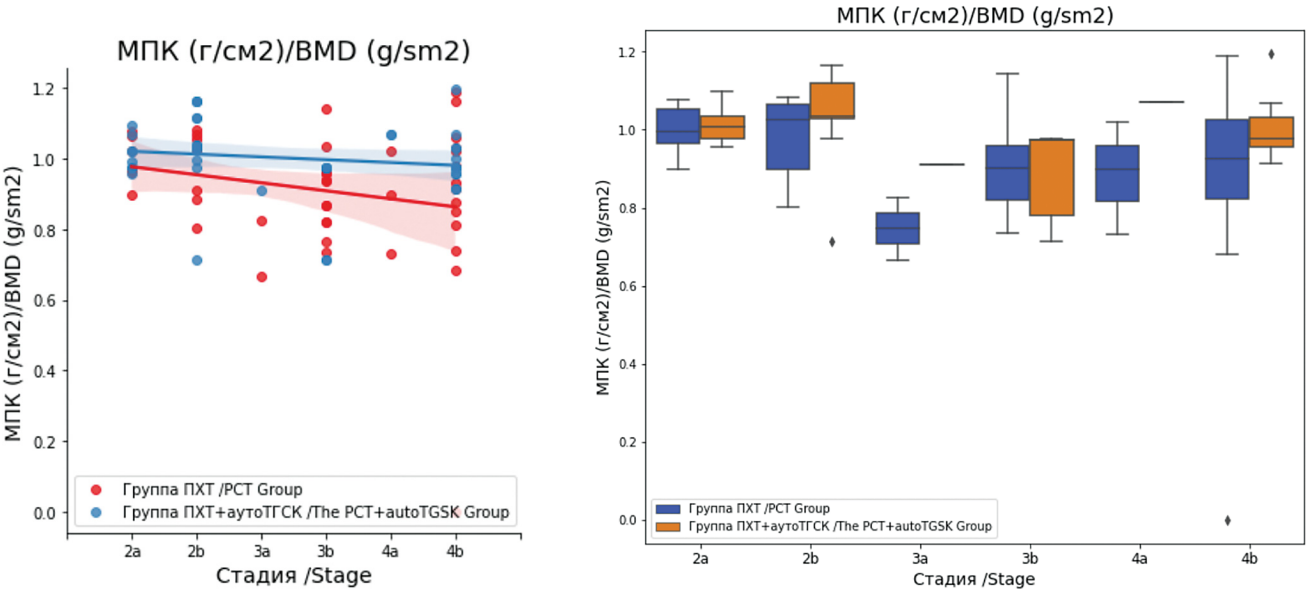


Рисунок 1. Корреляционная связь между минеральной плотностью костной ткани в области исследования поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и стадией заболевания

Figure 1. Correlation between bone mineral density in the studied region of the lumbar spine (L1-L4) and the stage of the disease

Таблица 5. Характеристика МПК у женщин в постменопаузе в исследуемых группах

Table 5. Characteristics of BMD in postmenopausal women in the study groups

Область оценки/ Evaluation Area	Параметры/ Parameter	Группа ПХТ/ PCT Group (n=11)	Группа ПХТ+аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group (n=19)	p
Шейка бедра/ Hip neck	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.82 [0.72; 0.88]	0.7 [0.65; 0.78]	0.0509
	T-критерий/ T-criterion	0.0 [-1.15; 0.0]	-0.8 [-0.8; -0.8]	0.2755
	Z-критерий/ Z-criterion	-0.1 [-1.35; 0.35]	-1.2 [-1.7; -0.5]	0.0273*
Общий/ General	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.98 [0.79; 1.04]	0.85 [0.73; 0.91]	0.0194*
	T-критерий/ T-criterion	0.0 [-0.84; 0.4]	-0.2 [-0.2; -0.2]	0.2787
	Z-критерий/ Z-criterion	0.3 [-1.45; 0.7]	-0.7 [-1.6; -0.25]	0.0262*
L1-L4	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.97 [0.81; 0.99]	0.9 [0.75; 1.0]	0.2066
	T-критерий/ T-criterion	-0.4 [-2.1; 0.0]	-1.0 [-1.0; -1.0]	0.500
	Z-критерий/ Z-criterion	-0.8 [-1.95; -0.25]	-1.2 [-2.35; -0.15]	0.2518

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами; * отмечены статистически значимые различия при p ≤ 0,05

Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2; * statistically significant differences were noted at p ≤ 0.05

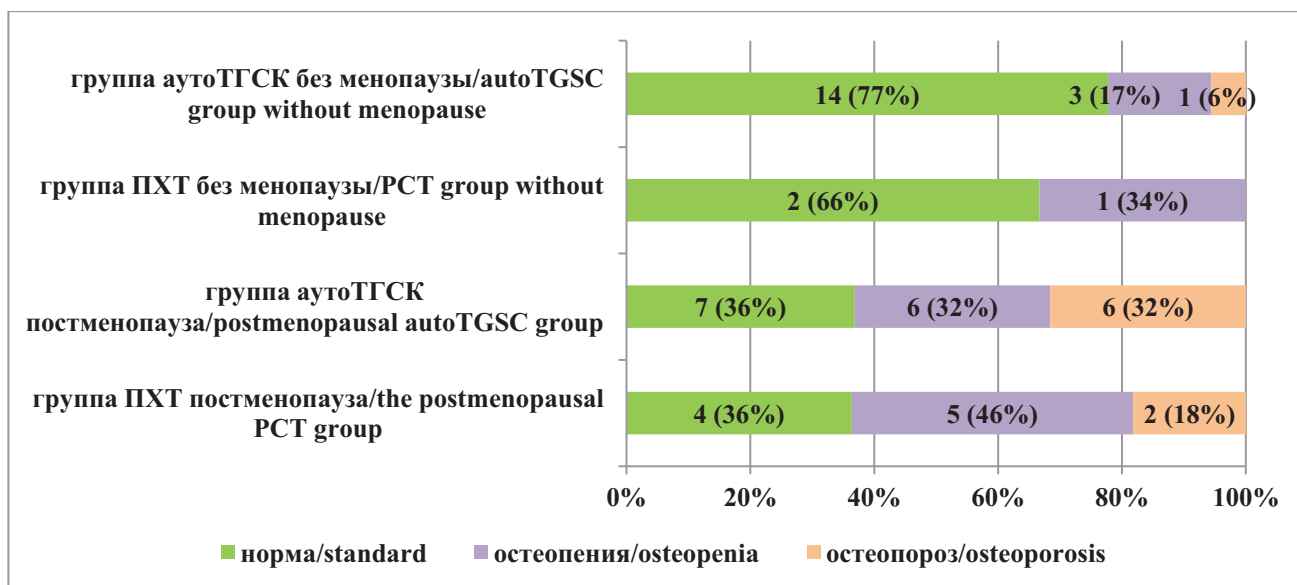


Рисунок 2. Распространенность остеопении/остеопороза на основании минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах пациенток без менопаузы и с менопаузой

Примечание: все различия по частоте случаев остеопении, остеопороза и регистрации нормальных значений в подгруппах пациенток с развившейся менопаузой и без такой достоверны при $p < 0,05$ в группах ПХТ и аутоТГСК

Picture 2. The prevalence of osteopenia/osteoporosis based on bone mineral density in the study groups of patients without menopause and with menopause

Note: all differences in the frequency of cases of osteopenia, osteoporosis and the registration of normal values in subgroups of patients with and without advanced menopause are significant at $p < 0.05$ in the groups of PCT and autoTGSC

в постменопаузе (отсутствие менструаций более 6 месяцев) в исследуемых группах, как показано в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, в группе аутоТГСК у женщин в постменопаузе наблюдается снижение МПК, по сравнению с группой стандартной ПХТ. У пациенток исследуемых групп не выявлено снижение Z-критерия. Уровни T-критерия у пациенток исследуемых групп значимо не различались. Существенных различий в денситометрических показателях поясничного отдела позвоночника в группах пациенток в период менопаузы не обнаружено.

Распространенность остеопении/остеопороза на основании МПК у женщин в менопаузе и без менопаузы в исследуемых группах показана на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, в исследуемых группах у женщин без менопаузы чаще МПК оставалась в пределах нормальных значений; реже имело место снижение параметра до уровня до остеопении и остеопороза. Указанные различия имели место как в группе ПХТ, так и в группе аутоТГСК.

В общей когорте пациентов, включенных в исследование, в группе со стандартной ПХТ переломы произошли у 11 пациентов (25%), из которых у 3 (7%) имели место переломы предплечья, у 8 (18%) — переломы лучевой кости и костей голеностопного сустава. У 11 пациентов (25%) из группы аутоТГСК встречались переломы лучевой, плечевой и костей голеностопного сустава, у 1 (2%) — переломы костей предплечья. У пациентов при боковой рентгенографии позвоночника

данных за компрессионные переломы позвонков не выявлены. Все переломы у пациентов обеих групп произошли в детском и юношеском возрасте в результате травмы.

Аваскулярный некроз головки бедренной кости выявлен на основании проведенного рентгенографического исследования костей у 2 пациентов (4%) в группе стандартной ПХТ и у 3 пациентов (7%) — в группе аутоТГСК. Аваскулярные некрозы находились в фазе стабилизации, оперативного лечения не требовали; пациентам проводилась консервативная терапия. Из-за относительно малой выборки пациентов и редкостью данного осложнения у представителей обеих исследуемых групп проанализировать риск их развития на фоне проводимой патогенетической терапии не представлялось возможным.

По данным анкеты, заполненной представителями обеих групп, лишь 6 пациентов (7%) не имели ни одного фактора риска, один фактор риска выделен у 10 пациентов (11%), два — у 28 пациентов (32%), три и более факторов риска — у 44 пациентов (50%).

Обсуждение

Вопросы патогенетического взаимоотношения ЛХ и снижения МПК во многом остаются открытыми. Значение самого заболевания в повышении риска остеопороза и связанных с ним переломов представляется спорным. Вероятно, основную роль в данном отношении играет патогенетическая терапия.

Программное лечение ЛХ позволило достигнуть успехов в ее терапии и добиться более 90 % излеченности пациентов [2, 3]. Однако в контексте улучшения результатов терапии заболевания перед врачами встает вопрос об обеспечении адекватного качества жизни пациентов, а также о профилактике отдаленных осложнений терапии, включая остеопоротические изменения костной ткани. В этой связи вопрос рутинной диагностики состояния костной ткани после применения ПХТ остается не решенным.

Согласно результатам исследования М. Войтко и соавт. (2019), использование ПХТ, высоких доз глюкокортикостероидов у половины пациентов с ЛХ приводит к отрицательному влиянию на костное ремоделирование, что выражается в нарушении обновления коллагена в кости, устранения микротрещин, снижения механических свойств коллагена и костной ткани [3, 9].

Остеопения и остеопороз как осложнения терапии лимфопролиферативных заболеваний чаще встречаются у пациентов с ЛХ [3]. Нарушения костной ткани у данной категории пациентов, ассоциированные с патогенетической терапией, являются клинически значимыми осложнениями [3, 5, 9].

По данным разных литературных источников, набор костной ткани приходится на 20-30 летний возраст, следовательно, пациенты этой возрастной группы более подвержены развитию остеопении и остеопорозу на фоне проводимой цитостатической терапии, терапии ГКС [5, 9, 10].

Отдаленные последствия после применения полихимиотерапии (ПХТ) остаются важной проблемой и в настоящее время. ЛХ развивается преимущественно в возрасте 16-35 лет, т.е. в момент пикового набора костной ткани. Вместе с тем нарушение формирования коллагенового хряща матрикса кости, процесса обновления кости, ангиопатии сосудов надкостницы после ПХТ приводят к нарушению качественных показателей кости [11, 12]. Применение цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, а также молодой возраст дебюта заболевания, вероятно, являются решающими факторами в развитии остеопороза у данной группы пациентов [2, 5, 10].

К основным факторам риска снижения МПК после стандартной ПХТ и аутоТГСК относят применение высокодозных режимов ПХТ, ГКС, длительную иммобилизацию, низкий индекс массы тела, нутритивный дефицит [3, 5, 10]. Основные доказательства патогенетического значения данных факторов в развитии снижения МПК продемонстрированы на модели первичного постменопаузального остеопороза. В настоящем исследовании в целом подтверждается роль патогенетической терапии, как фактора риска остеопоротических переломов у больных ЛХ, получающих патогенетическую терапию.

При этом наиболее важным фактором риска низкоэнергетических переломов при нарушении костной ткани у пациентов с ЛХ выступает длительное применение ГКС [2, 3, 5]. Высокие дозы ГКС, применяемые в схемах ПХТ, усугубляя процессы между костеобразованием и резорбцией, таким образом, повышают риск

развития нарушений костной ткани. Применение ГКС, с одной стороны, вызывает замедление образования костной ткани из-за более позднего созревания остеобластов, ингибирования активности простагландинов в отношении факторов роста и зрелых остеобластов, с другой — повышает резорбцию кости из-за снижения уровня кальцитонина и кальция [6].

Для пациентов, получающих часто высокие дозы ГКС, повторяющиеся курсы ГКС терапии оказывают отрицательное влияние на костную ткань, увеличивая риск переломов на 20 % [3, 5, 9]. Применение современных схем ПХТ, ТГСК повышает риск снижения МПК в несколько раз [3].

По данным исследования Kanis et. al. (2004) предшествующие переломы повышают риск последующих переломов одинаково часто как у мужчин, так и у женщин [11]. Имеются свидетельства того, что перелом в типичном месте (проксимальный отдел бедра, позвончик, плечи) значительно повышает риск последующих переломов [11]. В исследуемых группах пациентов, предшествующие переломы у лиц, получивших стандартную ПХТ и дополнительно к ПХТ аутоТГСК, выявлены у равного количества пациентов (11 человек 25 %). Все переломы у пациентов исследуемых групп произошли в результате травм в детском и юношеском возрасте.

Снижение плотности костной ткани оказалось более выражено в группе, получающей аутоТГСК, чем в группе стандартной ПХТ, что свидетельствует о соответствующем возрастании риска остеопороза. Подобная же закономерность наблюдается и при анализе рисков снижения МПК у женщин в постменопаузе [10]. У женщин в постменопаузе, которым проводится аутоТГСК, отмечается снижение МПК, что не прослеживается в группе стандартной ПХТ. При этом важно подчеркнуть, что в целом для пациентов с ЛХ на разных этапах лечения необходимо исследование костной ткани на более ранних сроках после терапии с целью оценки риска снижения МПК и своевременного начала профилактики и лечения остеопороза.

Заключение

Пациенты с ЛХ, получающие ПХТ, включающую ГКС, находятся в группе высокого риска развития остеопении и остеопороза. На снижение МПК у пациентов с ЛХ не влияют такие известные факторы, как стадия и вариант заболевания. Однако проведение аутоТГСК существенно повышает риск снижения МПК. Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопении у данной категории пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Китаева Ю.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, раз-

работке концепции и дизайна исследования, обосновании и написании рукописи, проверке критически важного интеллектуального содержания; автор несет ответственность за все аспекты работы

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): участие в анализе и интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, проверке критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; автор несет ответственность за все аспекты работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Kitaeva Y.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): participation in data collection and analysis, interpretation of results, development of the concept and design of the study, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content; the author is responsible for all aspects of the work

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): participation in the analysis and interpretation of the results, development of the concept and design of the study, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. 2018; 28–43.
Demina E.A. et al. Hodgkin's lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. 2018; 28–43 [In Russian].
2. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В. и др. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2018; 38(4): 65–72. DOI: 10.15372/SSMJ20180408.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V. et al. Factors influencing bone tissue remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma (literature review). Siberian Scientific Medical Journal. 2018; 38(4): 65–72. DOI: 10.15372/SSMJ20180408 [In Russian].
3. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В., и др. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(1): 43–49. DOI: 10.15372/SSMJ20190106.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., et al. Assessment of bone mineral density in patients with Hodgkin's lymphoma. Siberian Scientific Medical Journal. 2019; 39(1): 43–49. DOI: 10.15372/SSMJ20190106 [In Russian].
4. Сковрцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан А.А. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16(4): 98–106. DOI: 10.24287/1726–1708–2017–16–4–98–106.
Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Maschan A.A. Osteopenia and osteoporosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, features of bone mineral metabolism disorders in children. Issues of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics. 2017; 16(4): 98–106. DOI: 10.24287/1726–1708–2017–16–4–98–106 [In Russian].
5. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при противоопухолевом лечении. Онкопатология в акушерстве. 2014; 1: 43–49.
Shmakov R.G., Demina E.A. Methods of protection and preservation of reproductive function in antitumor treatment. Oncopathology in obstetrics. 2014; 1: 43–49 [In Russian].
6. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопения. 2021; 24(2): 4–47. DOI: doi.org/10.14341/osteo12930.
Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and osteopenia. 2021; 24(2): 4–47. DOI: doi.org/10.14341/osteo12930 [In Russian].
7. Новикова В.А. Динамика изменения минеральной плотности костей у женщин репродуктивного периода с гипострогией медикаментозного генеза. Кубанский научный медицинский вестник. 2007; 4: 179–185.
Novikova V.A. Dynamics of changes in bone mineral density in women of the reproductive period with drug-induced hypoestrogenism. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2007; 4: 179–185 [In Russian].
8. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В. Проблема остеопороза у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. 2019: 11–12.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V. The problem of osteoporosis in patients with advanced stages of Hodgkin's lymphoma. Topical issues of hematology and transfusiology. 2019: 11–12 [In Russian].
9. Сковрцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(6): 459–468. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1829.
Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Skorobogatova E.V. et al. Violation of bone mineralization after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single-center cohort study. Pediatric pharmacology. 2017; 14(6): 459–468. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1829 [In Russian].
10. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медикосоциальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018; 24(1): 155–68.
Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., etc. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018; 24(1): 155–68 [In Russian].
11. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et.al. European guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos int 2018. 2018; 9(4): 399–428.
12. Pothuaid L., Carceller P., Hans D. Correlations between greylevel variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. Bone. 2008; 42(4): 775–787. DOI:10.1016/j.bone.2007.11.018.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56

УДК 616.831-005.4-036.8:616.8-008

EDN: LMZZMT



О.А. Ефремова*, Е.В. Бондаренко, Л.А. Камышникова,
Т.П. Голивец, И.И. Хамнагадаев

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Россия

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВАРИАБЕЛЬНОСТИ

О.А. Efremova*, E.V. Bondarenko, L.A. Kamyshnikova,
T.P. Golivets, I.I. Khamnagadaev

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Recovery Dynamics in Patients with Ischemic Stroke Depending on the Blood Pressure Indicators and Its Variability

Резюме

Цель — изучение неврологического и функционального восстановления у пациентов после ишемического инсульта в зависимости от показателей артериального давления (АД) и его вариабельности. **Материалы и методы:** обследовано 150 пациентов с ишемическим инсультом и артериальной гипертензией (АГ), которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении (76 (50,7%) мужчин и 74 (49,3%) женщин, средний возраст $67,4 \pm 7,3$ лет). Всем пациентам проводили общепринятые физикальные и лабораторные исследования, измерение АД в динамике; для оценки тяжести неврологического дефицита на момент поступления в стационар, в динамике острого периода (до 21 суток) и на 21 сутки использовалась Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США — NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). **Результаты.** Установлено, что последствия острого периода инсульта зависят от уровня АД и его вариабельности в начале острого периода. Более чем 50-процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя стандартного отклонения (SD) систолического артериального давления (САД) на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст. Кроме этого, SD САД на 1–3 сутки и 1–6 сутки, и SD диастолического артериального давления (ДАД) с 1 по 3 сутки являются наиболее значимыми при оценке связи со степенью функциональных нарушений в конце острого периода инсульта. **Заключение.** Уровень АД и его вариабельность в течение острого периода ишемического инсульта позволяют прогнозировать тяжесть неврологического дефицита и функциональные последствия инсульта в восстановительном периоде (до 21 суток).

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, функциональный дефект, функциональное восстановление, вариабельность артериального давления

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.03.2022 г.

Принята к публикации 22.08.2022 г.

Для цитирования: Ефремова О.А., Бондаренко Е.В., Камышникова Л.А. и др. ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ВАРИАБЕЛЬНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 1(3): 46–56. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56. EDN: LMZZMT

*Контакты: Ольга Алексеевна Ефремова, e-mail: efremova.bgu@gmail.com

*Contacts: Olga A. Efremova, e-mail: efremova.bgu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Abstract

The study aims to neurological and functional recovery in patients after ischemic stroke depending on blood pressure (BP) parameters and its variability. **Materials and methods:** We examined 150 patients with ischemic stroke and arterial hypertension (AH) who were hospitalized in the neurological department (76 (50,7%) men and 74 (49,3%) women, mean age $67,4 \pm 7,3$ years). All patients underwent standard physical and laboratory examinations, measurement of blood pressure in dynamics; The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the severity of neurological deficits at the time of admission to the hospital, in the dynamics of the acute period (up to 21 days) and on the 21st day. **Results:** It was found that the consequences of the acute period of stroke depend on the level of blood pressure and its variability at the beginning of the acute period. A more than 50 percent probability of a decrease in the NIHSS score by half (from baseline) is predicted if the patient has a standard deviation (SD) systolic blood pressure (SBP) less than 12,4 mm Hg on days 1–3. In addition, SD SBP on days 1–3 and 1–6 days, and SD diastolic blood pressure (DBP) from 1 to 3 days are the most significant in assessing the relationship with the degree of functional impairment at the end of the acute period of stroke. **Conclusion:** The level of blood pressure and its variability during the acute period of ischemic stroke makes it possible to predict the severity of the neurological deficit and the functional consequences of stroke in the recovery period (up to 21 days).

Key words: *ischemic stroke, arterial hypertension, functional defect, functional recovery, blood pressure variability*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 16.03.2022

Accepted for publication on 22.08.2022

For citation: Efremova O.A., Bondarenko E.V., Kamyschnikova L.A. et al. Recovery Dynamics in Patients with Ischemic Stroke Depending on the Blood Pressure Indicators and Its Variability. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 1(3): 46–56. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-46-56. EDN: LMZZMT

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБ — индекс Бартела, КТ — компьютерная томография, МИИ — мозговой ишемический инсульт, САД — систолическое артериальное давление, СВСЗ — средняя величина среднесуточного значения, МРТ — магнито-резонансная томография, ТКДГ — транскраниальная доплерография, ЭКГ — электрокардиография, SD — стандартное отклонение (standard deviation), NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale, ROC — receiver operating characteristic

Введение

Тяжелые социальные последствия инсульта и большие экономические затраты побуждают медицинское сообщество к совершенствованию мер профилактики и лечения острого нарушения мозгового кровообращения [1, 2], реабилитационных подходов [3–5] и прогнозирования последствий острой мозговой катастрофы [6–8]. Высокое систолическое артериальное давление (САД) является одним из основных модифицированных факторов риска инсульта, обуславливающих его тяжесть [9–11]. Проблема инсульта на фоне артериальной гипертензии (АГ) очень актуальна в России, учитывая, что по данным Минздрава России в 2020 году зарегистрировано 4303 тысячи пациентов с болезнями системы кровообращения по сравнению с 2000 годом, когда их количество составляло 2483 тысячи от всего населения (по данным Федеральной службы государственной статистики за 2020 год, <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>).

Изучению уровней артериального давления (АД) и параметров восстановления неврологических функций после мозгового ишемического инсульта (МИИ) уделяется значительное внимание [12–15]. Считается, что вариабельность АД может быть предиктором последствий МИИ [16, 17], однако, взаимосвязь её с характеристиками инсульта в течение острого периода, сроками измерения АД и исходом инсульта, остаются предметом дискуссии [18, 19].

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска сосудистых когнитивных расстройств, в частности, инсульта [20], а инсульт является одним из определяющих факторов в прогрессировании сосудистой деменции [21–23], распространенность которой возрастает до 23% после первого МИИ [24]. При этом

динамика функциональных нарушений в постинсультном периоде в зависимости от степени АГ, показателей церебрального атеросклероза, вариабельности АД, особенно в начале заболевания, остается не изученной.

Цель — изучение неврологического и функционального восстановления пациентов после ишемического инсульта в зависимости от показателей артериального давления и его вариабельности.

Материалы и методы

Данное исследование построено на изучении показателей вариабельности АД в течение суток и оценки тяжести неврологического дефицита у 150 пациентов (76 (50,7%) мужчин и 74 (49,3%) женщин, средний возраст $67,4 \pm 7,3$ лет) с ишемическим инсультом и АГ, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Борисовская центральная районная больница» в период с 2018 по 2021 годы. В ходе проведения исследования было детально проанализировано течение МИИ на фоне эссенциальной АГ в течение полугода с момента возникновения инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование: первичный ишемический инсульт (код по МКБ-10 I63.5), подписание добровольного информированного согласия, госпитализация в клинику в течение 6 ч после инсульта, эссенциальная (первичная) гипертензия в анамнезе, возможность контакта с пациентом и его родными в течение всего периода наблюдения, получение информации по медицинской документации, интервью или электронной переписке.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, повторный ишемический инсульт, мозговой ишемический инсульт неопределенного подтипа, вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия, коматозное состояние.

Перед началом обследования пациентов было получено информированное согласие на их участие в исследовании согласно стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Предварительно было получено одобрение Комиссии по вопросам биоэтической экспертизы и этики научных исследований Медицинского института НИУ «БелГУ», протокол № 56 от 12.02.2019 г. В случае наличия выраженного неврологического дефицита (парез или паралич верхней конечности, нарушение высших корковых функций и т.п.) информированное согласие подписывали законные представители пациента — родственники или другие юридически уполномоченные лица.

Пациенты наблюдались во время поступления и пребывания в стационаре, в остром периоде инсульта на 21-е сутки и в течение полугода с момента возникновения МИИ. Конечные точки исследования: уровень АД, тяжесть неврологического дефицита и индекс Бартела.

Диагноз ишемического инсульта устанавливали по результатам клинического и неврологического обследования и подтверждали данными нейровизуализационного обследования головного мозга согласно разработанному протоколу ведения пациентов с инсультом Национального стандарта Российской Федерации 2009 года [25] и клинических рекомендаций (протоколов) по оказанию скорой медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения [26].

Диагноз АГ устанавливался согласно отечественным клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых (2020 г.) [27]. Показатели АД регистрировали с помощью одного стандартизированного механического тонометра Gamma модель 700K. Измерение АД проводилось по стандартной методике в спокойном окружении после 5-минутного отдыха [27]. Определение АД было проведено во время госпитализации: повторные измерения проводились каждые 4 часа в течение 6 дней с момента возникновения МИИ. Вариабельность АД была оценена с помощью определения следующих показателей: среднее значение САД, ДАД, максимальные значения САД и ДАД, стандартное отклонение (SD), оцененное для САД и ДАД в каждый срок в течение 6 дней и в промежутках 1-3 сутки, 1-6 сутки, 3-6 сутки.

При выписке из стационара каждому пациенту и его родственникам были предоставлены подробные инструкции в устной и письменной форме относительно правильности измерения АД в домашних условиях, а также были проверены их умения по усвоению выполнения навыка и предложено вести дневник контроля АД согласно разработанным клиническим рекомендациям по измерению АД в домашних условиях

[27]. Пациентам рекомендовалось измерять АД два раза в сутки: утром (перед приемом препаратов) и вечером (перед употреблением пищи). В конце каждого месяца в течение полугода после выписки из стационара в телефонном режиме производился сбор данных по измеренным самостоятельным значениям АД.

Для оценки тяжести неврологического дефицита на момент поступления в стационар и в динамике на 21-е сутки использовалась Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США — NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), валидизированная и общепринятая методика для стандартизированной оценки тяжести инсульта [28-30].

Для мониторинга функционального восстановления в остром периоде и в течение полугода после МИИ характеристики повседневной жизненной активности пациентов был использован индекс Бартела (ИБ) [31, 32].

При нахождении в стационаре пациенты получали антигипертензивную терапию, назначенную после консультации кардиолога согласно отечественным клиническим рекомендациям [27]. После выписки из стационара продолжалась рекомендованная антигипертензивная терапия под контролем семейного врача.

Все пациенты прошли стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее ЭКГ-исследование по стандартной методике в 12-ти отведениях, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, транскраниальную доплерографию (ТКДГ).

Почти у половины обследованных пациентов (48,0 %) выявлены корково-подкорковые очаги поражения головного мозга, табл. 1.

При этом один очаг был у 22 (14,7 %) пациентов, два очага — у 128 (85,3 %). С одинаковой статистической частотой диагностированы малые (до 15 мм в диаметре), средние (15 мм — 30 мм) и большие (более 30 мм) очаги, табл. 2.

АГ 1 степени наблюдалась у 30 (20 %) пациентов, АГ 2 степени у 72 (48,0 %) пациентов, 3 степени — у 48 (32 %), рис. 1.

Таблица 1. Локализация очага ишемии у пациентов с артериальной гипертензией
Table 1. Localization of the focus of ischemia in patients with hypertension

Локализация/ Localization	Абс./ Abs.	%
Корково-подкорковая/ Cortical-subcortical	72	48,0
Подкорковая/ Subcortical	23	15,3
Базальные ганглии/ Basal ganglia	29	19,3
Стволово-мозжечковые/ Stem-cerebellar	26	17,3

Таблица 2. Размер очага ишемического инсульта
Table 2. The size of the focus of ischemic stroke

Размер, мм/ Size, mm	Абс./ Abs.	%
Более 30/ More than 30	51	34,0
15-30	59	39,3
До 15/ Under 15	40	26,7

По продолжительности АГ пациенты были распределены на группы: с давностью до 5 лет, от 6 до 10 лет и более 10 лет. При этом продолжительность заболевания до 5 лет отмечали 28 (18,7%) пациентов, 6-10 лет — 67 (44,7%), более 10 лет — 55 (36,7%).

У обследованных пациентов, кроме АГ, наблюдалась другая сопутствующая патология. Так, ишемическая болезнь сердца выявлена у 137 (91,33%) пациентов, в том числе и с фибрилляцией предсердий — 22 (14,67%), сахарный диабет II типа — у 17 (11,33%), перенесенный инфаркт миокарда — у 13 (8,67%), хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта — у 97 (64,67%), легких — у 37 (24,67%), почек — у 7 (4,67%) пациентов.

При поступлении в стационар тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS находилась в пределах от 3 до 20 баллов, в среднем составляла 12,5(6,3-18,6) балла. Распределение пациентов с ишемическим инсультом по баллу NIHSS приведено на рис. 2.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы статистического анализа IBM SPSS Statistics Base v.22. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для показателей с нормальным распределением, медиана с межквартильным размахом (Me (IQR)) для параметров с распределением, отличающимся от нормального. Параметрические методы применялись для количественных признаков с нормальным распределением, в других случаях — непараметрические методы. При оценке качественных признаков, признаков с распределением, отличных от нормального или признаков с неопределенным распределением, применялся корреляционный анализ Спирмена. Для измерения степени линейной зависимости между двумя переменными при оценке количественных признаков использовали корреляционный анализ по Пирсону. Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением использован дисперсионный анализ ANOVA, парный тест Стьюдента для независимых и зависимых совокупностей. Для сравнения трех независимых групп и более использован метод Краскела-Уолиса и медианный тест. Проверка на независимость проведена с использованием критерия хи-квадрат с поправками Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера. При анализе выборок, не соответствующих законам нормального распределения, использованы непараметрические методы: для связанных совокупностей — парный критерий Вилкоксона, для независимых — U-критерий Манна-Уитни.

Динамику восстановления неврологического дефицита (снижение балла NIHSS в %) рассчитывали по формуле [29]:

$$\frac{100 \times (\text{балл NIHSS на 1 сутки} - \text{балл NIHSS на 21 сутки})}{\text{балл NIHSS на 1 сутки}}$$

В исследовании при анализе вариабельности АД использовано стандартное отклонение — standart deviation (SD). Для оценки роли показателей SD САД на 1-3 сутки в качестве предиктора тяжести инсульта по NIHSS при выписке использован бинарный логистический регрессионный анализ с определением коэффициента детерминации (R^2).

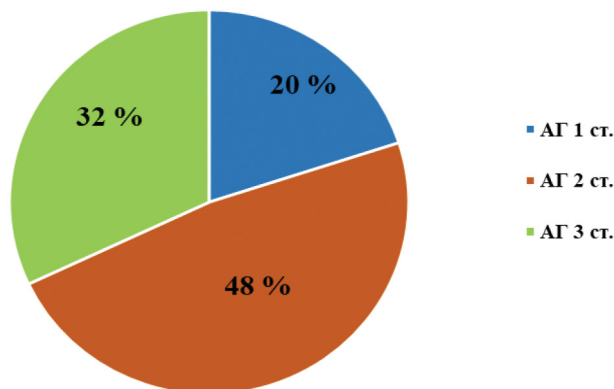


Рисунок 1. Распределение пациентов по степени артериальной гипертензии, %

Figure 1. Distribution of patients according to the degree of arterial hypertension, %

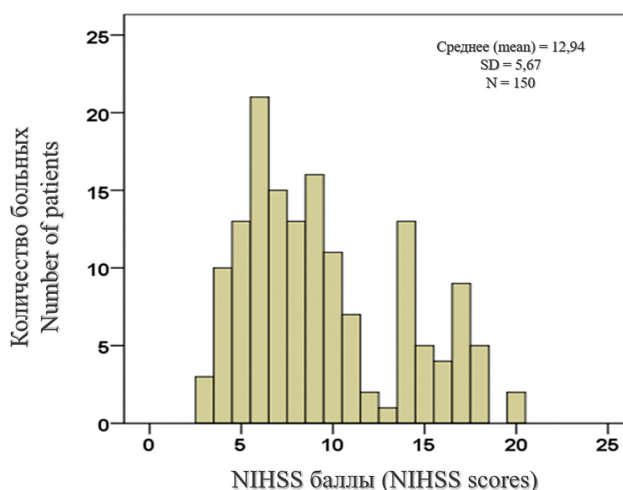


Рисунок 2. Распределение пациентов с ишемическим инсультом по баллу NIHSS

Figure 1. Distribution of patients with ischemic stroke by NIHSS score

Результаты и их обсуждение

Во время госпитализации в приемном отделении стационара среднее САД составляло $163,17 \pm 2,04$ мм рт. ст., хотя по данным документации скорой медицинской помощи аналогичный показатель к моменту первого измерения после развития инсульта был значительно выше ($p=0,001$) и составил $181,13 \pm 2,02$ мм рт. ст. Вероятно, это было результатом применения медикаментозных средств на догоспитальном этапе.

Через 8 часов среднее САД достоверно было выше, чем при поступлении: $177,8 \pm 2,4$ мм рт. ст., ($p=0,001$). В дальнейшем, в течение следующих 56 часов, наблюдалась тенденция к снижению средних значений АД и его стабилизация на уровне значений, которые были до развития инсульта. Средние значения ДАД характеризовались отсутствием достоверных колебаний в течение первых 12 часов и меньшим размахом колебаний. В то же время, обращало внимание, что в острый

период (первые два дня) сохранялся большой диапазон индивидуальных суточных колебаний значений систолического и диастолического давления: от 280 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. и от 100 мм рт. ст. до 60 мм рт. ст., соответственно (1-ые и 2-ые сутки статистически значимые различия по сравнению с другими днями, $p < 0,05$), рис. 3.

Одной из задач работы было определение показателей, характеризующих течение АГ и ассоциирующихся

с тяжестью неврологического дефицита при инсульте во время поступления.

При инсультах с неврологическим дефицитом различной тяжести средние показатели САД достоверно отличались в сроки 8, 12, 16 и 20 часов. Через 24 и 28 часов сохранялись достоверные отличия только между легким и тяжелым инсультом по средним значениям систолического давления, табл. 3.

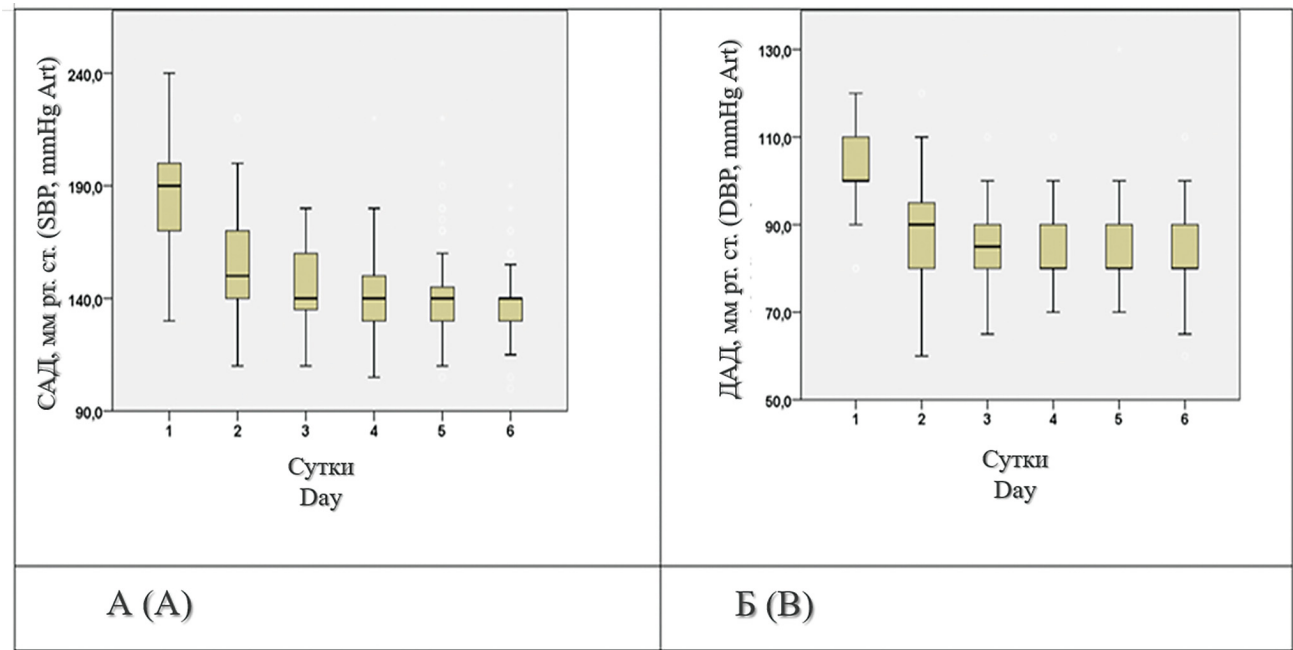


Рисунок 3. Медианы и квантили значений САД (А) и ДАД (Б) за первые шесть суток острого периода инсульта.

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление (1-е и 2-е сутки САД и ДАД достоверно отличалось от показателей в последующие сутки, $p < 0,05$)

Figure 3. Medians and quartiles of SBP (A) and DBP (B) values for the first six days of the acute period of stroke

Note: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure (Days 1 and 2, SBP and DBP significantly differed from BP values on the following days, $p < 0.05$)

Таблица 3. Средние значения САД в первые двое суток инсульта в зависимости от тяжести неврологического дефицита по NIHSS при поступлении в стационар ($M \pm SD$)

Table 3. Mean SBP values in the first two days of stroke depending on the severity of neurological deficit according to NIHSS upon admission to the hospital ($M \pm SD$)

Время после инсульта, час/ Time after stroke, hour	Тяжесть неврологического дефицита/ The severity of the neurological deficit			p- значение/ p- value		
	Легкая/ Mild n=26	Средняя/ Medium n=86	Тяжелая/ Severe n=38	1vs 2	1 vs 3	2 vs 3
4	160,9±17,3	166,2±26,0	157,6±25,3	0,525	0,895	0,265
8	157,1±22,9	173,0±25,0	202,6±25,3	0,003	0,001	0,001
12	150,8±21,4	163,7±23,2	184,4±26,5	0,012	0,001	0,001
16	148,1±17,3	157,2±21,3	170,1±25,9	0,035	0,001	0,007
20	142,9±14,3	152,6±19,5	162,5±25,3	0,021	0,001	0,006
24	141,4±10,7	148,4±19,5	156,7±25,9	0,095	0,006	0,097
28	139,4±13,8	145,6±18,5	155,7±24,0	0,088	0,005	0,036
32	137,7±15,8	146,5±17,4	145,6±25,3	0,035	0,065	0,996
36	141,9±20,4	144,4±16,7	146,7±25,3	0,467	0,258	0,462
40	138,6±16,8	142,7±16,3	139,2±20,9	0,181	0,792	0,178
44	137,7±13,8	139,7±13,9	137,2±19,1	0,718	0,879	0,547
48	136,7±14,3	137,9±13,0	136,3±20,9	0,682	0,923	0,584

Примечание: p- значение — достоверность различий между соответствующими группами, САД — систолическое артериальное давление

Note: p- values — significant differences between respective groups, SBP — systolic blood pressure

Средние значения ДАД (мм рт. ст.) оказались менее чувствительными в отражении различий между разной тяжестью инсульта и достоверно демонстрировали разницу между тремя степенями только через 8 ($98,3\pm12,2$ мм рт. ст. легкая степень неврологического дефицита, $101,3\pm25,0$ мм рт. ст. — средняя степень и $112,5\pm28,7$ мм рт. ст. — тяжелая степень неврологического дефицита, все $p < 0,05$) и частично через 12 часов (достоверная разница была только между легкой ($99,8\pm16,3$ мм рт. ст.) и тяжелой ($115,2\pm22,2$ мм рт. ст.) степенями неврологического дефицита, $p=0,001$) после острого нарушения мозгового кровообращения.

Учитывая, что в остром периоде инсульта регистрируется значительный диапазон индивидуальных колебаний АД в течение суток, вероятным информативным показателем течения инсульта (прогностическим фактором) может являться вариабельность АД, измеренное в течение суток у пациента, которая вычисляется как стандартное отклонение от средней величины АД, измеренного в течение суток.

При анализе вариабельности САД в течение суток в острейшем периоде инсульта наибольшее среднее значение SD, определенное в первые сутки составило $18,7\pm4,4$ мм рт. ст. с колебанием индивидуальных показателей SD от 10,3 мм рт. ст. до 23,2 мм рт. ст. Достоверно выше были также средние показатели SD САД за первые трое суток ($18,9\pm3,5$ мм рт. ст.) по сравнению с показателями за 2–6 сутки ($9,6\pm2,3$ мм рт. ст.), $p=0,001$.

Наибольший разброс индивидуальных значений SD САД в течение суток отмечался в первые сутки (Me 17,7, второй квартиль — 11,6, третий квартиль — 24,2), а также в период с первых по третьи сутки, о чем свидетельствуют значения медиан и межквартильный размах, рис. 4.

Достоверно выше были также средние показатели SD САД за первые трое суток ($19,4$ (IQR: 12,2-23,1) мм рт. ст. по сравнению с показателями за 2–6 сутки ($10,35$ (IQR: 5,9-14,3) мм рт. ст.), $p=0,001$.

Пациенты с МИИ разной степени тяжести достоверно отличались между собой по показателям SD САД за сутки в первые сутки ($p=0,010$). На вторые сутки

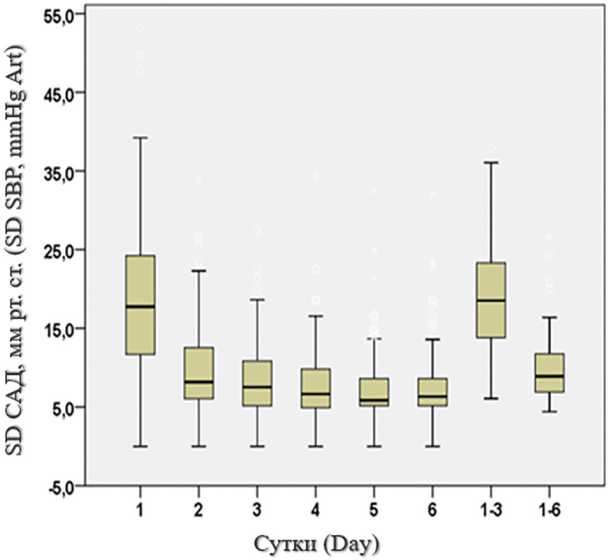


Рисунок 4. Значение медиан и квартилей SD САД в разные сроки от начала инсульта
Figure 4. Meaning of SD SBP medians and quartiles at different times from the onset of stroke

достоверно отличались по этому показателю легкий и тяжелый МИИ и средней тяжести и тяжелый МИИ, табл. 4.

Выявлено, что средние величины средних значений САД в течение суток в остром периоде коррелируют со степенью тяжести инсульта (в баллах) на момент выписки. Достоверными были корреляции на 1-е сутки ($r=0,396$, $p=0,001$), на вторые сутки ($r=0,265$, $p=0,001$), в течение 1–3 суток ($r=0,303$, $p=0,001$) и в течение 1–6 суток ($r=0,239$, $p=0,003$) (табл. 5). Коэффициенты корреляции среднеквадратичного отклонения среднесуточного значения САД с тяжестью инсульта возрастали до 0,725 ($p=0,001$) на 1–3 и до 0,695 ($p=0,001$) на 1–6 сутки у пациентов со средним и тяжелым инсультом. Максимальное значение ДАД и балл NIHSS при выписке умеренно коррелировали ($r = 0,472$, $p=0,001$) только в 1-е сутки.

Таблица 4. Сравнительная оценка SD САД за сутки (Me(IQR)) в зависимости от тяжести неврологического дефицита
Table 4. Comparative assessment of SD SBP per day (Me(IQR)) depending on the severity of neurological deficit

Время после инсульта, сутки/ Time after stroke, day	Тяжесть неврологического дефицита/ The severity of the neurological deficit			p-значение/ p-value		
	Легкая/ Mild n=26	Средняя/ Medium n=86	Тяжелая/ Severe n=38	1vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	SD	SD	SD	1/2	1/3	2/3
1	12,1(9,2-15,1)	18,6(15,8-21,4)	24,0(22,1-25,9)	0,010	0,001	0,001
2	7,3(6,4-8,2)	9,1(6,8-11,5)	12,1(8,9-15,1)	0,241	0,015	0,014
3	6,5(4,8-8,3)	7,3(6,2-8,5)	9,7(7,9-11,5)	0,338	0,040	0,059
4	5,5(3,6-7,4)	7,1(5,9-8,3)	8,0(5,9-10,2)	0,031	0,060	0,613
5	6,1(4,8-7,5)	7,0(5,4-8,6)	7,4(6,5-8,3)	0,145	0,902	0,108
6	7,5(4,7-10,3)	6,5(5,1-7,9)	8,3(6,9-9,8)	0,772	0,523	0,497
1-3	14,3(12,4-16,3)	18,2(16,5-19,9)	26,2(24,5-28,0)	0,001	0,001	0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; SD — среднеквадратичное отклонение; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: SBP — systolic blood pressure; SD — standard deviation; p- values — significant differences between respective groups

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между баллом NIHSS при выписке и показателями АД
Table 5. Correlation Coefficients Between NIHSS Score at Discharge and BP Indicators

Показатель/ Parameter	r	p	Показатель/ Parameter	r	p
CBC3 САД, 1 сутки/ AVADV SBP, 1 day	0,396	0,001	SD САД, 1 сутки/ SD SBP, 1 day	0,487	0,001
CBC3 САД, 1– 3 сутки/ AVADV SBP, 1– 3 days	0,303	0,001	SD САД, 2 сутки/ SD SBP, 2 day	0,244	0,003
CBC3 САД, 1– 6 сутки/ AVADV SBP, 1– 6 days	0,239	0,003	SD САД, 3 сутки/ SD SBP, 3 day	0,194	0,018
САД max, 1 сутки/ SBP max, 1 day	0,383	0,001	SD САД, 1– 3 сутки/ SD SBP, 1– 3 days	0,725	0,001
САД max, 2 сутки/ SBP max, 2 day	0,265	0,001	SD САД, 1– 6 сутки/ SD SBP, 1– 6 days	0,695	0,001
CBC3 ДАД, 1 сутки/ AVADV DBP, 1 day	0,337	0,001	SD ДАД, 1 сутки/ SD DBP, 1 day	0,330	0,001
CBC3 ДАД, 6 сутки/ AVADV DBP, 6 day	0,182	0,026	SD ДАД, 4 сутки/ SD DBP, 4 day	0,172	0,035
CBC3 ДАД, 1 — 3 сутки/ AVADV DBP, 1 — 3 days	0,162	0,048	SD ДАД, 1 — 3 сутки/ SD DBP, 1 — 3 days	0,550	0,001
ДАД max, 1 сутки/ DBP max, 1 day	0,472	0,001	SD ДАД, 1 — 6 сутки/ SD DBP, 1 — 6 days	0,474	0,001
ДАД max, 6 сутки/ DBP max, 6 day	0,180	0,027	Длительность АГ/ Duration of hypertension	0,538	0,001
Степень АГ/ Degree of hypertension	0,481	0,001			

Примечание: CBC3 — средняя величина среднесуточного значения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; SD — среднееквадратичное отклонение; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: AVADV — the average value of the average daily value; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; AH — arterial hypertension; SD — standard deviation; p-values — significant differences between respective groups

SD ДАД и балл NIHSS при выписке также умеренно коррелировали ($r = 0,550$, $p=0,001$) по данным за 1 — 3 сутки наблюдения (табл. 5). Из таблицы видно, что более информативными показателями по отображению связи между показателями течения АГ в остром периоде и регрессом неврологического дефицита оказались SD САД и SD ДАД.

Однофакторный регрессионный анализ выявил значительную зависимость тяжести инсульта по NIHSS при выписке от SD САД на 1–3 сут, $R^2 = 0,526$, рис. 5.

Согласно регрессионному логистическому анализу, существует зависимость между снижением балла NIHSS при выписке от SD САД на 1–3 сутки включительно. Полученная модель обладает чувствительностью 93,9 %, специфичностью 86,5 % и диагностической точностью 90,1 %, площадью под кривой ROC 0,957 (95 % ДИ: 0,94–0,99), $p=0,003$, рис. 6.

Установлено, что более чем 50–процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя SD САД на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст., рис. 7.

Таким образом, вариабельность АД в течение острого периода позволила не только выявить различия между средними показателями в случае различных по тяжести мозговых ишемических инсультов в динамике, но и проследить индивидуальные колебания систолического и диастолического давления с точки зрения максимальной выраженности церебральных расстройств, а также показать влияние суточной вариабельности, в частности SD САД, на последствия инсульта, определив наиболее информативные для этого сроки.

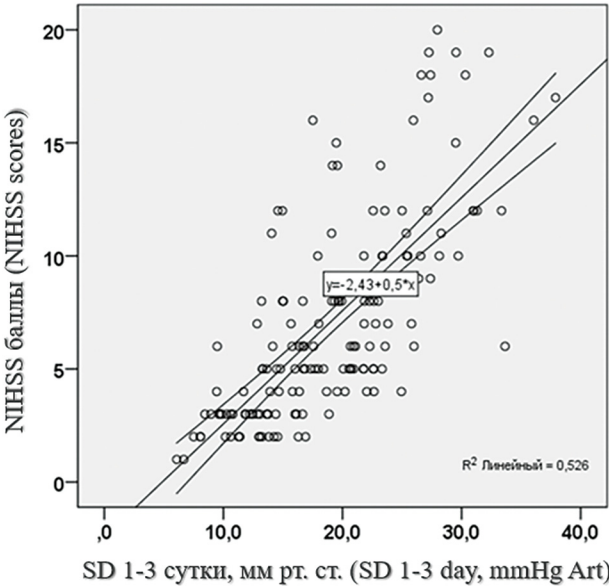


Рисунок 5. Диаграмма рассеивания (с линией аппроксимации) показателей SD САД на 1–3 сутки в зависимости от тяжести инсульта по NIHSS на 21-е сутки.
Примечание: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; SD САД — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток
Figure 5. Scatter diagram (with a line of approximation) of SD SBP on days 1– 3 depending on the severity of stroke according to NIHSS on day 21.
Note: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; SD SBP — standard deviation of systolic blood pressure during the day

В конце острого периода на 21-е сутки средний балл по Бартелу составлял 68,3(53,2-83,4) балла (от 0 балла до 95 баллов). Проанализирована связь степени функционального восстановления в остром периоде и показателей АД (табл. 6), а именно: средних величин среднесуточных значений САД и ДАД, максимальных значений САД и ДАД, вариабельности АД.

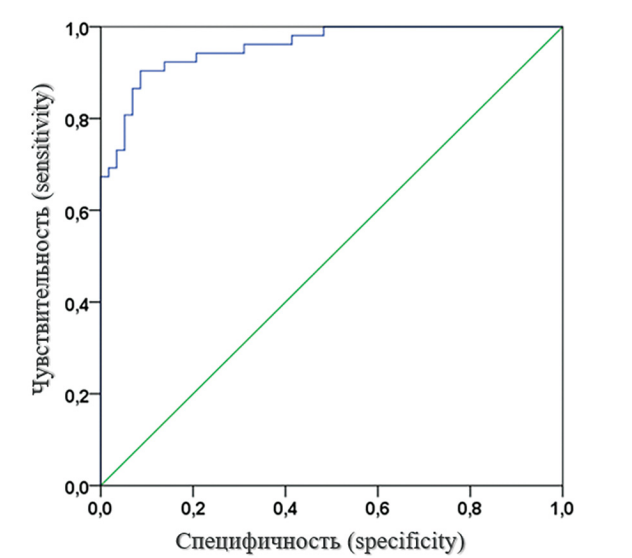


Рисунок 6. ROC-кривая прогностической модели восстановления индекса Бартела через месяц после мозгового ишемического инсульта
Figure 6. ROC-curve of the prognostic model of Barthel index recovery one month after cerebral ischemic stroke

Корреляционные коэффициенты между SD САД и индексом Бартела на 1-е сутки, 1–3 сутки и 1–6 сутки составляли $r = -0,427$ ($p=0,001$), $r = -0,551$ ($p=0,001$), и $r = -0,515$ ($p=0,001$) соответственно; SD ДАД значимо коррелировало только в промежуток с первых по третьи сутки ($r = -0,550$, $p=0,001$).

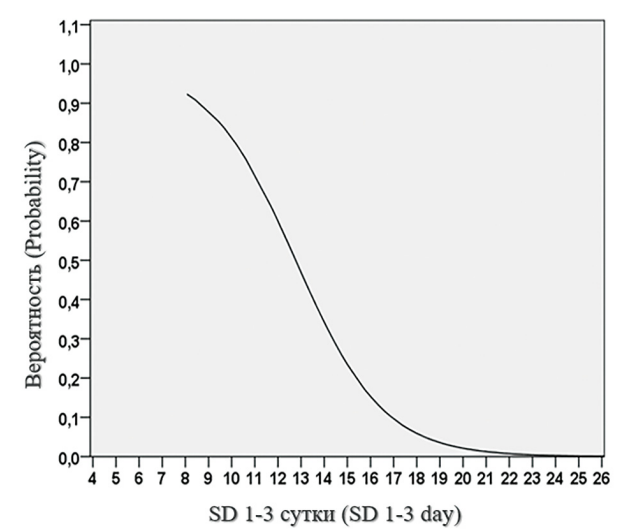


Рисунок 7. Вероятность снижения балла NIHSS на 50% (от исходного) в зависимости от значения SD САД на 1–3 сутки
Примечание: SD — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток
Figure 7. Probability of NIHSS score decrease by 50% (from baseline) depending on SBP SD value for 1–3 days
Note: SD — standard deviation of systolic blood pressure during the day

Таблица 6. Коэффициенты корреляции индекса Бартела на 21-й день с показателями артериального давления
Table 6. Correlation coefficients of the Bartel index for 21 days with blood pressure indicators

Показатель/ Parameter	r	p	Показатель/ Parameter	r	p
CBC3 САД, 1 сутки/ AVADV SBP, 1 day	– 0,232	0,004	SD САД 1 сутки/ SD SBP, 1 day	– 0,427**	0,001
CBC3 САД, 2 сутки/ AVADV SBP, 2 day	– 0,072	0,379	SD САД, 2 сутки/ SD SBP, 2 day	– 0,199	0,015
CBC3 САД, 1– 3 сутки/ AVADV SBP, 1– 3 days	– 0,147	0,072	SD САД, 3 сутки/ SD SBP, 3 day	– 0,144	0,078
CBC3 САД, 1– 6 сутки/ AVADV SBP, 1– 6 days	– 0,109	0,186	SD САД, 1– 3 сутки/ SD SBP, 1– 3 days	– 0,551**	0,001
САД max, 1 сутки/ SBP max, 1 day	– 0,289	0,001	SD САД, 1– 6 сутки/ SD SBP, 1– 6 days	– 0,515**	0,001
САД max, 2 сутки/ SBP max, 2 day	– 0,132	0,107	SD ДАД, 1 сутки/ SD DBP, 1 day	– 0,233**	0,004
CBC3 ДАД, 1 сутки/ AVADV DBP, 1 day	– 0,223	0,06	SD ДАД, 2 сутки/ SD DBP, 2 day	– 0,108	0,190
CBC3 ДАД, 2 сутки/ AVADV DBP, 2 day	– 0,31	0,703	SD ДАД, 1– 3 сутки/ SD DBP, 1– 3 days	– 0,550	0,001
ДАД max, 1 сутки/ DBP max, 1 day	– 0,349	0,001	SD ДАД, 1– 6 сутки/ SD DBP, 1– 6 days	– 0,317	0,001
ДАД max, 2 сутки/ DBP max, 2 day	– 0,018	0,825			

Примечание: CBC3 — средняя величина среднесуточного значения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; SD — среднеквадратичное отклонение; r — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность различий между соответствующими группами
Note: AVADV — the average value of the average daily value; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; SD — standard deviation; p-values — significant differences between respective groups

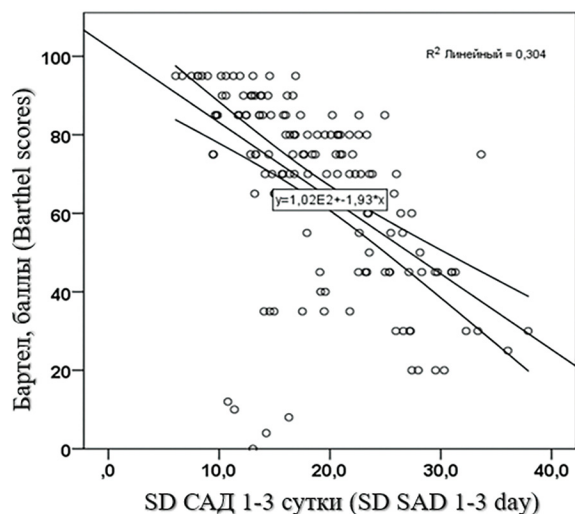


Рисунок 8. Зависимость степени функциональных нарушений у пациентов в остром периоде инсульта от SD САД на 1–3 сутки

Примечание: SD САД — стандартное отклонение систолического артериального давления в течение суток.

Figure 8. Dependence of the degree of functional disorders in patients in the acute period of stroke on SD SBP on days 1–3

Note: SD SBP — standard deviation of systolic blood pressure during the day

С помощью однофакторного регрессионного анализа был проведен поиск зависимости степени функционального дефекта пациентов в остром периоде инсульта на 21-й день от вариabельности САД на 1–3 день, рис. 8.

Было обнаружено, что степень функционального дефекта у пациентов в остром периоде инсульта на 21-е сутки зависит от вариabельности систолического АД на 1–3 сут, $R^2=0,304$, рис. 8.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показывают, что вариabельность АД в течение острого периода инсульта позволяет не только выявить различия между средними показателями систолического и диастолического давления при инсульте различной тяжести в динамике, но и показать существенную роль вариabельности АД в функциональных последствиях инсульта, определив наиболее информативные для этого сроки.

Хотя давно известно, что основным среди сосудистых факторов риска церебральных поражений сосудов и его клинических последствий, инсульта и деменции, является артериальная гипертензия [13, 14, 16], рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и когортные исследования дают неоднозначные результаты относительно того, снижает ли повышенное артериальное давление (АД) и его лечение антигипертензивными препаратами риск неврологического дефицита и функциональную недостаточность у лиц, перенесших инсульт. Непоследовательность в результатах повышает вероятность того, что факторы, выходящие за рамки абсолютного уровня АД или целевого АД, могут быть важны для решения этих вопросов.

Множество эмпирических исследований показывает, что колебания АД между последовательными измерениями имеют дополнительное прогностическое значение для субклинического поражения органов-мишеней, в том числе головного мозга, наряду со средним уровнем АД [17, 18]. Так, Bennett А.Е. с соавторами (2018) показали, что повышенная вариabельность артериального давления, измеренная с помощью стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV) и последовательной вариации (SV), предсказывает худшие неврологические исходы, измеренные с помощью модифицированной шкалы Рэнкина, у пациентов с ишемическим инсультом. SV является самым сильным и наиболее последовательным предиктором худших результатов во всех временных интервалах [33].

Когда-то считающееся фоновым «шумом» или ошибкой измерения, внутрииндивидуальная вариация АД, известная как вариabельность АД, имеет значение для прогнозирования инцидента и повторного инсульта [34]. Более высокая вариabельность АД оказывает косвенное влияние на мозг, включая нарушение церебральной ауторегуляции и временную гипоперфузию [35].

Накопленные данные показывают, что вариabельность артериального давления может способствовать повреждению органов-мишеней, вызывая ишемическую болезнь сердца, инсульт и повреждение почек независимо от уровня артериального давления (АД). Кроме инсульта, вариabельность артериального давления связана с более высоким риском снижения когнитивных функций и возникновения деменции [36].

Некоторые метаанализы по вариabельности АД сообщали об ассоциации с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), головной болью, фибрилляцией предсердий, индексом массы левого желудочка, смертностью, сердечно-сосудистыми исходами, и несколькими конечными точками, включая инсульт, смертность и сердечно-сосудистые исходы. Другие систематические обзоры и руководства были сосредоточены на статистических методах и технических аспектах количественной оценки вариabельности АД [37].

В нашей работе показано, что последствия острого периода инсульта зависят от уровня АД и его вариabельности в начале острого периода инсульта. В первые сутки инсульта отмечались достоверно большие средние значения САД и SD САД при увеличении степени неврологического дефицита (через 8, 12, 16 и 20 часов). Согласно нашему исследованию, вариabельность АД в течение острого периода инсульта наиболее тесно связана с величиной балла по NIHSS в конце острого периода инсульта, о чем свидетельствовали следующие показатели: SD САД за период 1–3 суток включительно ($r=0,725$, $p=0,001$) и SD ДАД ($r=0,550$, $p=0,001$), длительность АГ ($r=0,538$, $p=0,001$), SD САД за 1-й день ($r=0,487$, $p=0,001$). Установлено, что более чем 50-процентная вероятность снижения балла по NIHSS наполовину (от исходного) прогнозируется при наличии у пациента показателя SD САД на 1–3 сутки менее 12,4 мм рт. ст.

Корреляционные коэффициенты между индексом Бартела и SD САД на 1–3 сутки и 1–6 сутки составляли $r= -0,551$ ($p=0,001$) и $r= -0,515$ ($p=0,001$)

соответственно; SD ДАД значимо коррелировало с индексом Бартела только в промежутке с 1 по 3 сутки ($r = -0,550$, $p = 0,001$).

Заключение

Уровень АД и его вариабельность в течение острого периода ишемического инсульта позволяет прогнозировать тяжесть неврологического дефицита и функциональные последствия инсульта в восстановительном периоде.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ефремова О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): разработка дизайна, ответственна за все аспекты работы, окончательное утверждение

Бондаренко Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>): разработка концепции исследования, основной сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, ответственна за все аспекты работы

Камышникова Л.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): обзор литературы, анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна

Голивец Т.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Хамнагадаев И.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>): математическая обработка и анализ результатов, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Efremova O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): design development, responsible for all aspects of the work, final approval

Bondarenko E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>): development of the research concept, main collection, analysis, interpretation of data, writing the manuscript, responsible for all aspects of the work

Kamyshnikova L.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): literature review, data analysis and interpretation, participation in design development

Golivets T.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): creation of critical intellectual content, willingness to take responsibility for all aspects of work

Khamnagadaev I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>): mathematical processing and analysis of results, willingness to take responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

- Lorenz L.S., Doonan M. Value and Cost Savings from Access to Multi-disciplinary Rehabilitation Services After Severe Acquired Brain Injury. *Front Public Health*. 2021; 9(1): 753447. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.753447>
- Ingwersen T., Wolf S., Birke G. et al. Long-term recovery of upper limb motor function and self-reported health: results from a multicenter observational study 1 year after discharge from rehabilitation. *Neurol Res Pract*. 2021; (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00164-7>

- Погурельская Е.П., Дудченко О.В., Ефремова О.А. и др. При-
верженность лекарственной терапии больных сердечно-со-
судистыми заболеваниями, перенесших мозговой инсульт.
Научные ведомости Белгородского государственного уни-
верситета. Серия: Медицина. Фармация. 2019; 42(1): 65-72.
<https://doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72>.
- Pogurelska E.P., Dudchenko O.V., Efremova O.A. et al. Study of the
adherence of medicinal therapy patients with cardiovascular diseases
and cerebral brain stroke. *Nauchny'e vedomosti Belgorodskogo
gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2019;
42(1): 65-72. <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72>
[in Russian]
- Михайлова А.А., Конева Е.С., Иванова И.И. Применение со-
временных немедикаментозных технологий для улучшения
качества жизни пациентов гемипарезом. Вопросы куррто-
логии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021;
98(6–2): 25–30. <https://doi.org/10.17116/kurort20219806225>
- Mikhailova A.A., Koneva E.S., Ivanova I.I. Application of modern non-
drug technologies to improve the quality of life of patients with hemi-
paresis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2021; 98(6–2):25–30.
<https://doi.org/10.17116/kurort20219806225> [in Russian]
- Coleman E.R., Moudgal R., Lang K. et al. Early Rehabilitation After
Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7;
19(12): 59. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>.
- Watson P.A., Gignac G.E., Weinborn M. et al. A Meta-Analysis of Neu-
ropsychological Predictors of Outcome Following Stroke and Other
Non-Traumatic Acquired Brain Injuries in Adults. *Neuropsychol Rev*.
2020; 30(2): 194–223. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09433-9>
- Visvanathan A., Graham C., Dennis M. et al. Predicting spe-
cific abilities after disabling stroke: Development and valida-
tion of prognostic models. *Int J Stroke*. 2021; 16(8): 935–943.
<https://doi.org/10.1177/1747493020982873>
- Kunz W.G., Hunink M.G., Almekhlafi M.A. et al. Public health
and cost consequences of time delays to thrombectomy for
acute ischemic stroke. *Neurology*. 2020; 95(18): e2465–e2475.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010867>
- Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke
and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic
analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;
15(9): 913–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Zhernakova N.I. et al. The Role of
the Stress Factor in Mediating the Genetic Predisposition to Stroke of
the Background of Hypertensive Disease. *Neuroscience and Behav-
ioral Physiology*. 2020; 50(2): 143-148. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00880-3>.
- Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., и др.
Роль стрессового фактора в реализации генетической
предрасположенности к развитию инсульта на фоне
гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019; 119(3-2): 11-17.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211>. EDN ASMGUW.
- Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Polonikov A.V. et al. The role of
stress factors and genetic predisposition in the development of stroke
in patients with essential hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii
imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(3-2): 11-17. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211>. EDN ASMGUW [in Russian].
- Вишневский В.И., Семенова Е.А. Использование дистанцион-
ного медицинского интернет-консультирования в амбулатор-
ном ведении больных с артериальной гипертензией.
Актуальные проблемы медицины. 2021; 44(1): 49-56.
<https://doi.org/10.52575/2687-0940-2021-44-1-49-56>.

- Vishnevsky V.I., Semenova E.A. The use of tele-health internet counseling in the outpatient management of patients with arterial hypertension. *Aktual'nye problemy mediciny*. 2021; 44(1): 49-56. <https://doi:10.52575/2687-0940-2021-44-1-49-56>. [in Russian]
13. Wang X., Tanna G.L.D., Moullaali T.J. et al. Online ahead of print. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: A pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke*. 2022; 5: 17474930211064076. <https://doi:10.1177/17474930211064076>
 14. de Havenon A., Bennett A., Stoddard G.J. et al. Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke. *Stroke Vasc. Neurol*. 2017; 2(1): 1-6. <https://doi:10.1136/svn-2016-000057>
 15. Bath P.M., Appleton J.P., Krishnan K. et al. Blood Pressure in Acute Stroke. *Stroke*. 2018;49(7):1784-90. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.117.017228>
 16. He M., Wang H., Tang Y. et al. Blood pressure undulation of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke is associated with prognosis. *J Hypertens*. 2022; Jan 3. Online ahead of print. <https://doi:10.1097/HJH.0000000000003070>
 17. de Havenon A., Bennett A., Stoddard G.J. et al. Increased Blood Pressure Variability Is Associated with Worse Neurologic Outcome in Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Stroke Res Treat*. 2016; 8: 7670161. <https://doi:10.1155/2016/7670161>
 18. Webb A., Mazzucco S., Li L., Rothwell P.M. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2017; 49(1): 62-7. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.117.019107>
 19. Tan Z., Meng H., Dong D. et al. Blood pressure variability estimated by ARV is a predictor of poor short-term outcomes in a prospective cohort of minor ischemic stroke. *PloS one*. 2018; 13(8): e0202317. <https://doi:10.1371/journal.pone.0202317>
 20. Мирютова Н.Ф., Самойлова И.М., Минченко Н.Н. и др. Терапевтические эффекты зеркальной терапии у больных после инсульта. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 98(5): 14-23. <https://doi:10.17116/kurort20219805114>
Miryutova N.F., Samoylova I.M., Minchenko N.N. et al. Therapeutic effects of mirror therapy in patients after stroke. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2021; 98(5): 14-23. <https://doi:10.17116/kurort20219805114> [in Russian]
 21. Sibolt G., Curtze S., Jokinen H. et al. Post-stroke dementia and permanent institutionalization. *J Neurol Sci*. 2021; 421: 117307. <https://doi:10.1016/j.jns.2020.117307>
 22. Romain G., Romo L.M., Hol E.M. et al. From Stroke to Dementia: a Comprehensive Review Exposing Tight Interactions Between Stroke and Amyloid- β Formation. *Transl Stroke Res*. 2020; 11(4): 601-614. <https://doi:10.1007/s12975-019-00755-2>
 23. Filipka K., Wiśniewski A., Biercewicz M. et al. Are Depression and Dementia a Common Problem for Stroke Older Adults? A Review of Chosen Epidemiological Studies. *Psychiatr Q*. 2020; 91(3): 807-817. <https://doi:10.1007/s11126-020-09734-5>
 24. Guo X., Östling S., Kern S. et al. Increased risk for dementia both before and after stroke: A population-based study in women followed over 44 years. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(10): 1253-1260. <https://doi:10.1016/j.jalz.2018.05.009>
 25. Национальный стандарт Российской Федерации. Протокол ведения пациентов. Инсульт. Пункт 3.5-3.7 [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200074382> (Дата обращения: 09.03.2022).
 - National standard of the Russian Federation. Patient management protocol. *Stroke*. P. 3.5-3.7 [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200074382> (Date of the application: 09.03.2022) [in Russian]
 26. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2022: 26-27. [Электронный ресурс]. URL: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf (Дата обращения: 15.02.2022)
Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2022: 26-27. [Electronic resource]. URL: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf (Date of the application: 15.02.2022) [in Russian]
 27. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020: 19-20. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (Дата обращения: 29.01.2022)
Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020: 19-20. [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (Date of the application: 29.01.2022) [in Russian]
 28. Brott T., Adams H.P.J., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-70. <https://doi:10.1161/01.STR.20.7.864>
 29. Фломин Ю.В. Клинические шкалы в неврологии: использование инсультной шкалы национальных институтов здоровья США для оценки тяжести инсульта и выбора лечебной тактики. Нейрон-ревью. 2013; 1: 15-24.
Flomin Yu.V. Clinical Scales in Neurology: Using the National Institutes of Health Stroke Scale for Stroke Severity and Treatment. *Neuron revue*. 2013; 1: 15-24. [in Russian]
 30. Schlegel D., Kolb S.J., Luciano J.M. et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003; 34(1): 134-7. <https://doi:10.1161/01.STR.0000048217.44714.02>
 31. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The Barthel index. *Md. State. Med. J*. 1965; 14: 61-5.
 32. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5(7): 603-12. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(06\)70495-1](https://doi:10.1016/S1474-4422(06)70495-1)
 33. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome- *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2018; 10: 823-827. <https://doi:10.1136/neurintsurg-2017-013473>
 34. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375: 895-905.
 35. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia: closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131: 2451-2468.
 36. Ma Y, Tully PJ, Hofman A, et al. Blood Pressure Variability and Dementia: A State-of-the-Art Review. *American Journal of Hypertension*. 2020; 33(12): 1059-1066. <https://doi:10.1093/ajh/hpaa119>
 37. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis and the Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e013841 <https://doi:10.1161/JAHA.119.013841>

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64

УДК 616.36-002.2:[616.98:578.834.1]

EDN: OQDHTC



Е.Ю. Ситникова*¹, Л.Ю. Ильченко^{1,2}, И.Г. Федоров^{1,3},
И.Г. Никитин¹

¹— Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия

³— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19: БАЗА ДАННЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Е.Yu. Sitnikova*¹, L.Yu. Ilchenko^{1,2}, I.G. Fedorov^{1,3},
I.G. Nikitin¹

¹— Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov Medical Faculty N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²— Federal state autonomous scientific institution «Chumakov Federal scientific center for research and development of immune-and- biological products of Russian academy of sciences» (Institute of poliomyelitis), Moscow, Russia

³— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Chronic Liver Diseases and COVID-19: Database of General Hospital

Резюме

Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) относятся к группе высокого риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 (Corona Virus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года). **Цель:** создание базы данных (БД) пациентов с ХЗП, включающей анализ частоты выявления маркеров SARS-CoV-2, причин госпитализации, оценку 30-дневной летальности при наличии маркеров COVID-19 и в отсутствии инфекции. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное ретроспективное обсервационное сравнительное исследование, результатом которого стало создание БД. Проанализированы 693 электронные медицинские карты пациентов с ХЗП различной этиологии, госпитализированных в терапевтические отделения ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ за период 01.04.2020–01.10.2021 гг. Анализ включал следующие параметры: пол, возраст, этиологию заболевания, причины госпитализации, наличие рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в мазке слизистой носа и ротоглотки, антител к SARS-CoV-2 иммуноглобулинов классов М, G (IgM, IgG), исход заболевания (30-дневная летальность). **Результаты.** Маркеры перенесенной новой коронавирусной инфекции (IgG) обнаружены у 268 (38,7 %), РНК SARS-CoV-2 выявлена у 67 (9,7 %). При анализе причин госпитализации установлено преобладание отечно-асцитического синдрома (64,5 %), нарастание печеночной энцефалопатии (31,6 %) и увеличение количества случаев тромбоза воротной вены (ТБВ) (8,9 %). При оценке 30-дневной летальности выявлены достоверные различия у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) при наличии маркеров COVID-19 и в случаях их отсутствия. **Заключение.** Маркеры SARS-CoV-2 обнаружены у 335 (48,3 %) пациентов с ХЗП. Основная причина госпитализации — появление/нарастание отечно-асцитического синдрома, в том числе вследствие ТБВ. 30-дневная летальность в постковидном периоде достоверно выше при АБП в сравнении с пациентами без перенесенного COVID-19 (218 (34,9 %) и 300 (25,3 %), соответственно, $p = 0,0246$).

Ключевые слова: COVID-19, хронические заболевания печени, база данных, летальность, алкогольная болезнь печени

*Контакты: Екатерина Юрьевна Ситникова, e-mail: fire0808@mail.ru

*Contacts: Ekaterina Yu. Sitnikova, e-mail: fire0808@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.10.2022 г.

Принята к публикации 09.01.2023 г.

Для цитирования: Ситникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19: БАЗА ДАННЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 57-64. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64. EDN: OQDHTC

Abstract

Patients with chronic liver diseases (CLD) are at high risk of infection and severe COVID-19 (Corona Virus Disease). **Aim:** to create a database of patients with CLD, including an analysis of the frequency of detection of SARS-CoV-2 markers, the causes of hospitalization, an assessment of 30-day mortality in the presence of COVID-19 markers and in the absence of infection. **Materials and methods.** A one-time retrospective observational comparative study was conducted, the result of which was the creation of a database. 693 electronic case histories of patients with CLD of various etiologies hospitalized in the V.M. Buyanov State Clinical Hospital for the period 01.04.2020–01.10.2021 were analyzed. The analysis included the following parameters: gender, age, etiology of the disease, reasons for hospitalization, the presence of ribonucleic acid (RNA) SARS-CoV-2 in a smear of the nasal mucosa and oropharynx, antibodies to SARS-CoV-2 immunoglobulins of classes M, G (IgM, IgG), the outcome of the disease (30-day mortality). **Results.** Markers of past new coronavirus infection (IgG) were detected in 268 (38,7%), SARS-CoV-2 RNA was detected in 67 (9,7%). The analysis of the causes of hospitalization revealed the predominance of edematous ascitic syndrome (64,5%), an increase in hepatic encephalopathy (31,6%) and an increase in the number of cases of portal vein thrombosis (PVT) (8,9%). When assessing the 30-day mortality, significant differences were found in patients with Alcohol-related liver disease (ARLD), chronic viral hepatitis in the presence of COVID-19 markers and in cases of their absence. **Conclusion.** SARS-CoV-2 markers were found in 335 (48,3%) of patients with CLD. The main reason for hospitalization is the appearance /increase of edematous ascitic syndrome, including due to PVT. 30-day mortality in the postcovid period is significantly higher ($p = 0,0246$) in ARLD compared with patients without COVID-19 (218 (34,9%) and 300 (25,3%), respectively, $p = 0,0246$).

Key word: COVID-19, chronic liver disease, database, mortality, alcoholic liver disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.10.2022

Accepted for publication on 09.01.2023

For citation: Sitnikova E.Yu., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G. et al. Chronic Liver Diseases and COVID-19: Database of General Hospital. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 57-64. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64. EDN: OQDHTC

АБП — алкогольная болезнь печени; АИЗП — аутоиммунные заболевания печени; АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2; БД — база данных; ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода; ГА — гепатит А; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЛИИП — лекарственно-индуцированные поражения печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СД147 — кластер дифференцировки 147; ТВВ — тромбоз воротной вены; ХВГ — хронические вирусные гепатиты; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С; ХЗП — хронические заболевания печени; ЦП — цирроз печени; COVID-19 — Corona Virus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; n — normal, норма; SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

Актуальность

COVID-19 продолжает сохранять свою актуальность в виду высокой распространённости и большого значения для здравоохранения во всем мире.

SARS-CoV-2 может поражать различные органы и системы организма, в т.ч. желудочно-кишечный тракт и печень (эпителиоциты, гепатоциты, холангиоциты). Мишенью для спайкового белка SARS-CoV-2 являются ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) и кластер дифференцировки 147 (СД147). АПФ2 представляет собой широко распространенную мембраносвязанную монокарбоксипептидазу, участвующую в процессинге многочисленных пептидов, включая ангиотензин-II. СД147, в свою очередь, является трансмембранным гликопротеином. В патогенезе инфекции SARS-CoV-2 белки АПФ2 и СД147 действуют как «рецепторы» для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [1, 2].

Хронические заболевания печени (ХЗП) характеризуются повышенной экспрессией гепатоцитарного

АПФ2, тем самым потенциально увеличивая проникновение SARS-CoV-2 в гепатоциты. Так, S. Casey и соавт., 2020 г. [3] обнаружили заметное увеличение уровня АПФ2 при циррозе печени (ЦП). Таким образом, прямой механизм поражения печени при COVID-19 при ХЗП связан с наличием в клетках органа рецептора к SARS-CoV-2. Это подтверждает обнаружение вируса в гепатоцитах, полученных при аутопсии пациентов COVID-19 и ЦП [4].

Помимо прямого цитотоксического действия вируса на холангиоциты и гепатоциты выделяют и другие механизмы повреждения печени: иммунноопосредованное в результате системного воспалительного ответа; лекарственно-индуцированное повреждение (гепатотоксическое действие антибактериальных и противовирусных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов и др.); ишемию в результате микроангиопатий, микротромбозов на фоне эндотелиальной дисфункции [5].

Результатом мультицентрового когортного исследования с использованием открытого онлайн-опроса явилось создание международного реестра пациентов с ХЗП и подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (n = 220727). Было обнаружено, что пациенты с ХЗП имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода. При оценке 30-дневной летальности авторами установлено, что у инфицированных SARS-CoV-2 риск неблагоприятного исхода в 2,38 раза выше, чем у пациентов с ЦП без COVID-19 [6].

Цель нашего исследования: создание базы данных (БД) пациентов с ХЗП, включающей анализ частоты выявления у них маркеров SARS-CoV-2, причин госпитализации, оценку 30-дневной летальности в зависимости от пола, возраста и этиологии заболевания печени.

Соблюдение этических стандартов: Протокол исследования № 213 от 13 декабря 2021 г., утвержден локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Материалы и методы

Для создания БД были проанализированы 693 электронные медицинские карты пациентов с ХЗП различной этиологии, госпитализированных в ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (многопрофильный стационар, не являющийся ковидным госпиталем) за период 01.04.2020-01.10.2021 гг. Спектр заболеваний печени включал: алкогольную болезнь печени (АБП),

хронические вирусные гепатиты (ХВГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП), аутоиммунные заболевания печени (АИЗП), болезни накопления (Вильсона-Коновалова, гликогеновая болезнь печени). В БД также был включен 1 пациент после трансплантации печени по поводу ЦП в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ). Вакцинированные от COVID-19 пациенты в исследовании не включались. Анализировали следующие параметры: пол, возраст, этиологию заболевания, причины госпитализации, наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке слизистой носа и ротоглотки и антител к SARS-CoV-2 иммуноглобулинов классов М, G (IgM, IgG), исход заболевания (30-дневная летальность).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 13.0 и Python3. Использовали методы непараметрической статистики: для анализа качественных признаков критерий χ^2 и точный критерий Фишера, для сравнения двух независимых величин — метод Манна-Уитни, а также коэффициент корреляции Спирмена (r-Спирмена).

Результаты

При сопоставлении данных выявляемости новых случаев COVID-19 в Москве и обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ХЗП в стационаре за аналогичный период времени установлена умеренная положительная связь (r-Спирмена — 0,56) (рисунок 1).

Маркеры перенесенной новой коронавирусной инфекции обнаружены у 268 (38,7%), РНК SARS-CoV-2 выявлена на 1-7 день госпитализации у 67 (9,7%) пациентов. Этиология ХЗП у пациентов, включенных в анализ (n = 335), представлена на рисунке 2.

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов
Table 1. Characteristics of included patients

Этиология ХЗП/ Etiology of CLD	Количество пациентов/ Number of patients, n	Пол		Средний возраст (лет)
		Мужчины (n)	Женщины (n)	
Алкогольная болезнь печени/ Alcoholic liver disease	420	240	180	50,4
Неалкогольная жировая болезнь печени/ Non-alcoholic fatty liver disease	24	7	17	56,4
Хронические вирусные гепатиты В, С/ Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C	40	19	21	58,7
Аутоиммунные заболевания печени/ Autoimmune liver disease	24	3	21	54,3
Лекарственно-индуцированные поражения печени/ Drug induced liver injury	19	9	10	57,3
Алкогольная болезнь печени + неалкогольная жировая болезнь печени / Alcoholic liver disease + / Non-alcoholic fatty liver disease	65	31	34	56,4
Алкогольная болезнь печени + хронические вирусные гепатиты В, С / Alcoholic liver disease + chronic hepatitis B, chronic hepatitis C	92	68	24	49,4
Редкие заболевания/ Rare diseases	9	3	6	48,4

Примечание: Редкие заболевания: цирроз печени неуточненный, сочетание аутоиммунного гепатита с хроническим гепатитом В и С, болезнь Вильсона-Коновалова, гликогеновая болезнь, синдром Криглера-Найяра 2 тип
Note: Rare diseases: cirrhosis of liver unspecified, combination of autoimmune hepatitis with HBV, HCV, Wilson-Konovalov's disease, glycogen storage disease, Crigler-Najjer syndrome 2

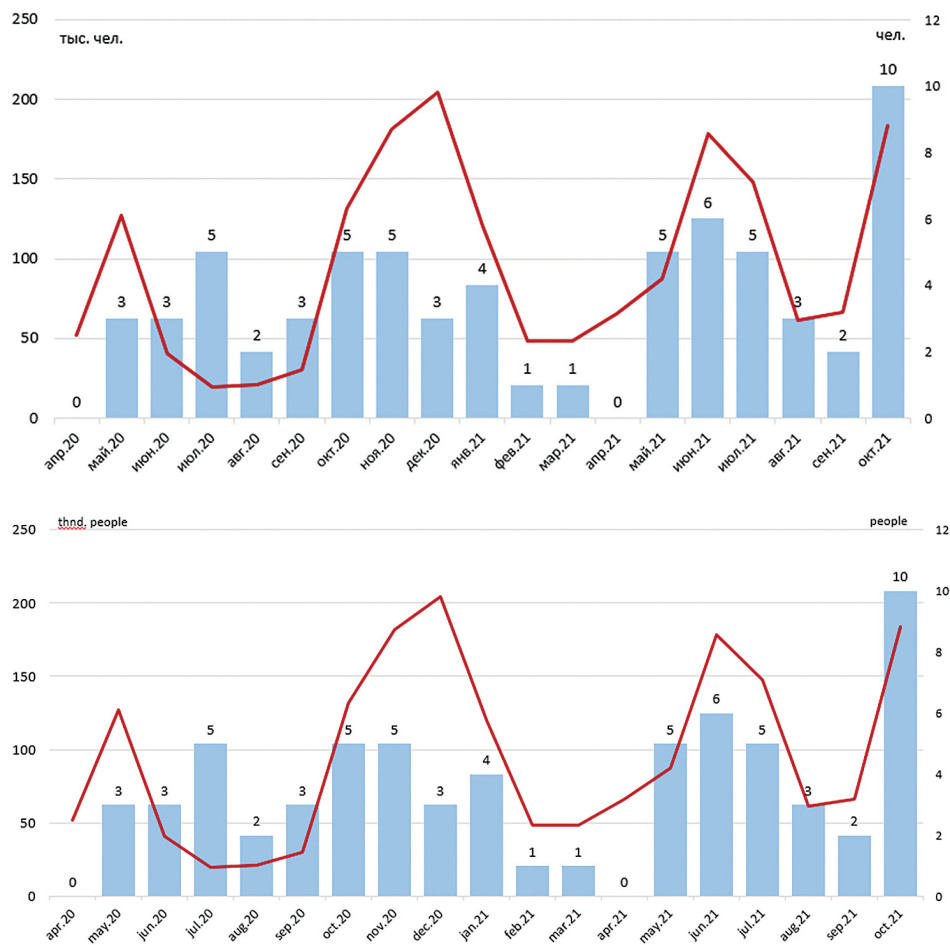


Рисунок 1.
Количество новых случаев COVID-19 в Москве, тыс. чел. и число пациентов с ХЗП + РНК SARS-CoV-2
Столбцы (голубой цвет) — число пациентов, у которых обнаружена РНК SARS-CoV-2
Красная линия — количество новых случаев COVID-19 в Москве, тыс. чел [7]

Figure 1.
Number of new cases COVID-19 in Moscow, thnd people, and number of patients with CLD + RNA SARS-CoV-2
Columns (light blue) — number of patients with RNA SARS-CoV-2
Red line — number of new cases COVID-19 in Moscow, thnd people [7]

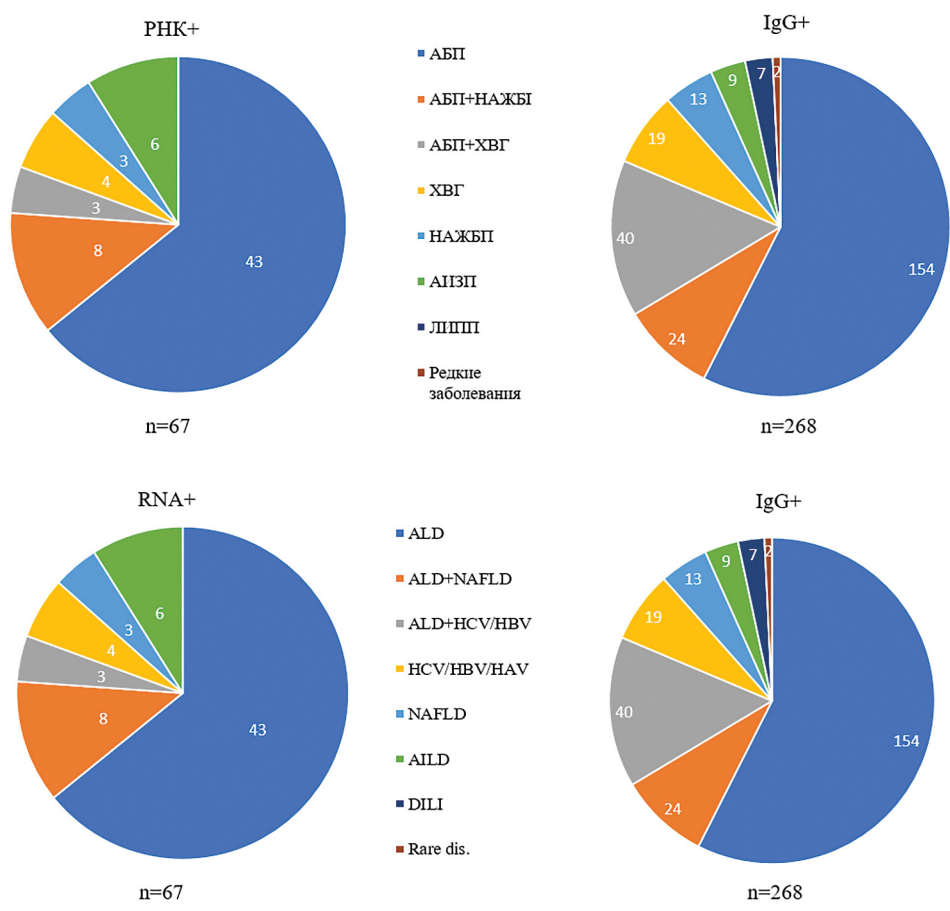


Рисунок 2.
Этиологическая структура ХЗП у пациентов с COVID-19
Примечание: Редкие заболевания: цирроз печени неуточненный, сочетание аутоиммунного гепатита с хроническим гепатитом В и С; АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХВГ — хронические вирусные гепатиты; АИЗП — аутоиммунные заболевания печени; ДИИП — лекарственно-индуцированные поражения печени.

Figure 2.
Etiological structure of chronic liver diseases (CLD) for patients with COVID-19
Note: Rare diseases: cirrhosis of liver unspecified, combination of autoimmune hepatitis with HBV, HCV; ALD — alcoholic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; HBV — chronic hepatitis B; HCV — chronic hepatitis C; AILD — autoimmune liver disease; DILI — drug induced liver injury

Частота выявления РНК SARS-CoV-2, маркеров перенесенной инфекции (IgG), а также 30-дневная летальность в данных группах пациентов при ХЗП различной этиологии представлена в таблице 2.

Наиболее многочисленной оказалась группа пациентов с АБП и наличием маркеров перенесенной инфекции — IgG SARS-CoV-2 (218/270). Среди них: алкогольный гепатит (АГ) диагностировали в 23 (10,6%) случаях АГ тяжелого течения на фоне ЦП — в 53 (24,3%),

и декомпенсированный ЦП — в 142 (65,1%). Основные осложнения АБП представлены на рисунке 3.

При оценке 30-дневной летальности выявлены достоверные различия у пациентов с АБП, ХВГ при наличии маркеров COVID-19 и в случаях их отсутствия. 30-дневная летальность у пациентов НАЖБП, АИЗП с наличием РНК/IgG SARS-CoV-2 также была выше, (таблица 2) однако достоверных отличий получено не было в связи с их малочисленностью.

Таблица 2. Маркеры COVID-19, 30-дневная летальность при ХЗП различной этиологии
Table 2. COVID-19 markers, 30-day mortality in CLD of various etiologies

Этиология ХЗП/ Etiology of CLD	n	Пациенты с ХЗП без маркеров COVID-19/ Patients with CLD without markers COVID-19		РНК SARS-CoV-2/ RNA SARS-CoV-2			IgG SARS-CoV-2		
		n	30-дневная ле- тальность (%)/ 30-day mortal- ity (%)	n	30-дневная ле- тальность (%)/ 30-day mortal- ity (%)	P1	n	30-дневная ле- тальность (%)/ 30-day mortal- ity (%)	P2
АБП/ALD	570	300/570	25,3	52/570	59,6	<0,0001	218/570	34,9	0,025
НАЖБП/ NAFLD	40	18/40	0	3/40	0	1,0	19/40	5	1,0
ХГС, ХГВ/ HBV, HCV	132	66/132	7,6	7/132	42,9	0,0021	59/132	8,5	0,818
АИЗП/ AILD	24	9/24	11,1	6/24	0	1,0	9/24	22,2	1,0

Примечание: P1 — различие между пациентами с ХЗП без маркеров COVID-19 и с наличием РНК SARS-CoV-2; P2 — различие между пациентами с ХЗП без маркеров COVID-19 и с наличием IgG SARS-CoV-2
Note: P1 — difference between CLD patients without COVID-19 markers and those with SARS-CoV-2 RNA; P2 — difference between CLD patients without COVID-19 markers and those with SARS-CoV-2 IgG

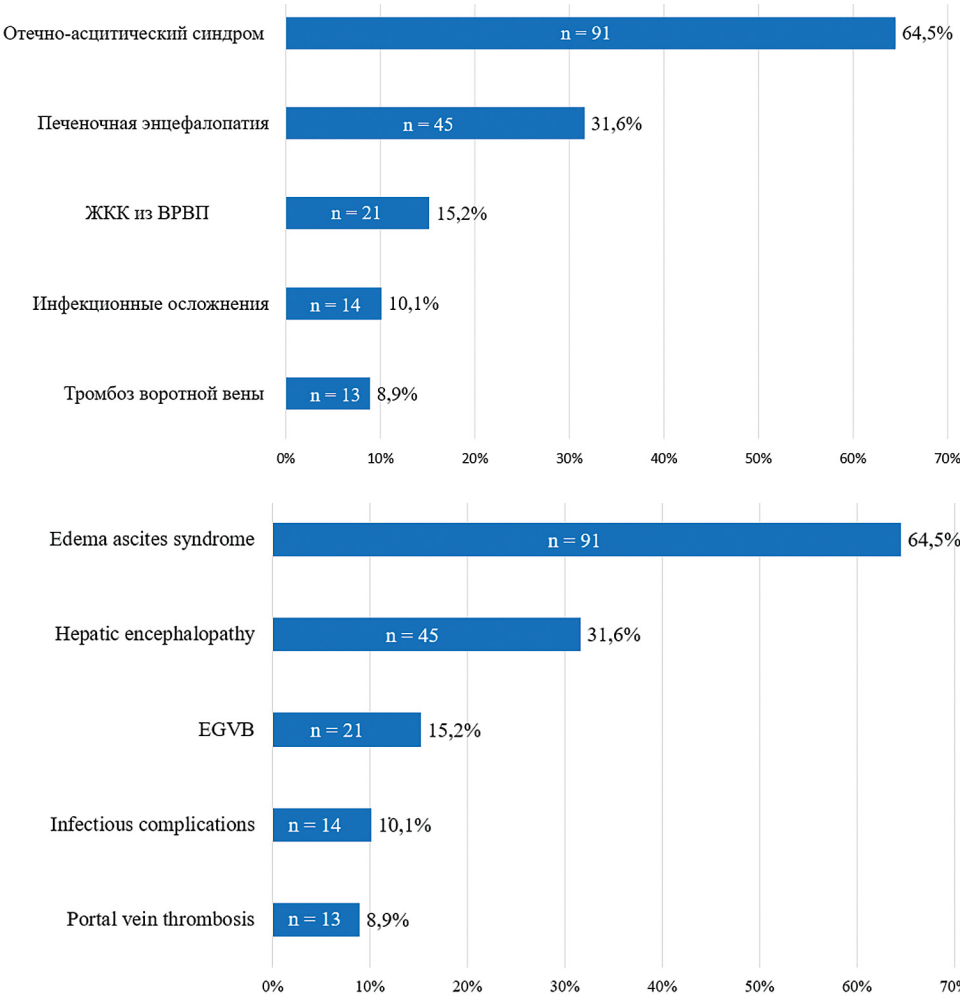


Рисунок 3.
Осложнения цирроза
при АБП (n=141)
Примечание: ЖКК —
желудочно-кишечное
кровотечение; ВРВП —
варикозно-расширенные вены
пищевода

Figure 3.
Complications of
cirrhosis in ALD
Note: EGVB — esophagogastric
variceal bleeding

У пациентов анализируемой группы обнаружено 11 (1,6 %) случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК); 8 (72,7 %) случаев в исходе ХВГ; 2 (18,1 %) — при АБП; 1 (9,1 %) — при сочетании АБП + НАЖБП.

Обсуждение результатов

Представленные результаты иллюстрируют различия в течение и исходах ХЗП на фоне COVID-19.

При анализе причин госпитализации обращает на себя внимание преобладание отечно-асцитического синдрома, а также увеличение количества случаев тромбоза воротной вены (ТВВ).

Тромбозы различной локализации являются одним из частых осложнений новой коронавирусной инфекции, как в острую фазу инфекции, так и в постковидном периоде. По данным метаанализа частота тромбоцических осложнений при COVID-19 колеблется от 7 % до 40 % [8]. Наиболее частыми локализациями тромбозов являются глубокие вены голени, которые, в ряде случаев, могут осложняться развитием тромбоза легочной артерии.

Частота ТВВ среди пациентов с ЦП без COVID-19, по данным Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) [9], составляет 0,6–26 % в зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью. Однако в постковидном периоде частота развития ТВВ пока не оценена. По данным нашего исследования она составила 8,9 %.

Второй по частоте причиной госпитализации в стационар послужило появление/нарастание печеночной энцефалопатии. Опубликованы данные, что гипераммониемия коррелирует со степенью тяжести COVID-19, маркерами воспаления (С-реактивный белок, лейкоциты, ферритин) и может использоваться как прогностический фактор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [10].

Пациенты с ХЗП, особенно на стадии цирроза, более восприимчивы к инфекции, в т.ч. COVID-19, из-за системного иммунодефицитного состояния. При сравнении полученных нами данных, касающихся частоты маркеров COVID-19 среди пациентов стационара и в общей популяции г. Москвы на 1 октября 2021 г. [7], установлена большая частота инфицированных при ХЗП стационара (38,7 % и 12,9 % соответственно). Следует подчеркнуть, что пациенты с различными хроническими заболеваниями являются группой риска ввиду частых госпитализаций, а также многочисленных контактов с возможными источниками инфекции (другие пациенты, медицинские работники, провизоры) в амбулаторном звене здравоохранения.

Согласно данным Т. Marjot и соавт., 2021 г. [11], пациенты с ЦП имели повышенный риск неблагоприятного исхода при инфицировании SARS-CoV-2. Летальность в группе пациентов с ЦП при COVID-19 различалась в зависимости от стадии ЦП по шкале Чайлд-Пью: при циррозе класса А составила 19 % (n = 33), В — 35 % (n = 44), С — 51 % (n = 46)). В текущем исследовании преобладающей причиной смерти было повреждение легких, ассоциированное с COVID-19 (71 %, n = 87), однако,

19 % (n = 23) случаев летального исхода обусловлены осложнениями, связанными с циррозом печени. Анализ данных случаев показал также значимое влияние самой коронавирусной инфекции на течение ХЗП. Частота острой декомпенсации функций печени в данной когорте составила 46 % (n = 179).

Представленная нами БД демонстрирует высокую частоту неблагоприятных исходов у пациентов ХЗП с новой коронавирусной инфекцией и более высокую летальность в постковидном периоде. Достоверно эта зависимость прослеживается в группе пациентов с АБП.

Опубликованы данные об иммуномодулирующем эффекте при длительном употреблении больших доз алкоголя, который при инфицировании SARS-CoV-2 может способствовать развитию других инфекций, а также острого респираторного дистресс-синдрома [12]. При сравнении исходов у пациентов с ЦП алкогольной этиологии и пациентов с ЦП смешанного генеза (алкогольного + ХГС/ХГВ) в постковидном периоде летальность выше в группе АБП (рисунок 4) и составила (42,2 % и 5,0 % соответственно).

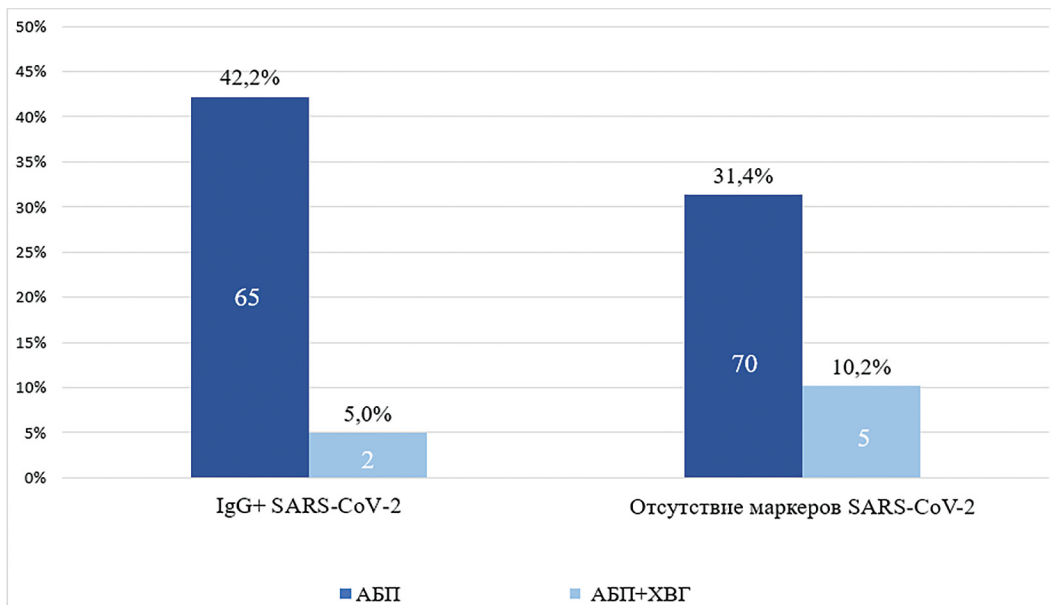
Кроме того, анализ данных международного реестра [11] позволил установить при АБП большую частоту неблагоприятных исходов в период COVID-19 в сравнении с ХЗП другой этиологии.

Среди пациентов с ХГС и ХГВ и перенесенной новой коронавирусной инфекцией 30-дневная летальность была выше (8,5 %), чем у пациентов ХЗП вирусной этиологии с ее отсутствием (7,6 %), но значительно ниже, чем при АБП (34,9 %). Однако достоверных различий у пациентов с ХГС по данному показателю не было, по-видимому, в связи с наличием малой выборки. Вместе с тем А.А. Butt и соавт., 2021 г. [13] получили аналогичные результаты при ХГС с наличием и без COVID-19, а достоверные различия по 30-дневной летальности выявили лишь на стадии ЦП.

По данным А.А. Сарыглар и соавт., 2022 г. [14], у пациентов с ХГВ (n = 46, в т.ч. у 16 пациентов в стадии ЦП), получавших противовирусную терапию энтекавиром, в большинстве случаев (87 %) новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме. Летальные случаи зарегистрированы не были, что также согласуется с данными J. Zhu и соавт., 2021 г. [15]. Однако механизм возможного протективного влияния ПВТ ХГВ на проявления COVID-19 не уточнен.

Вместе с тем, учитывая особенности течения COVID-19 у пожилых людей, вакцинированных против гепатита А (ГА), которое характеризовалось крайне низкой летальностью (1,8 %) высказано предположение, что иммунитет против ГА может обеспечить защиту от COVID-19 [16]. Представленные литературные данные и собственные наблюдения иллюстрируют «особые» межвирусные взаимодействия при ХВГ, ГА [17], которые требуют дальнейшего изучения.

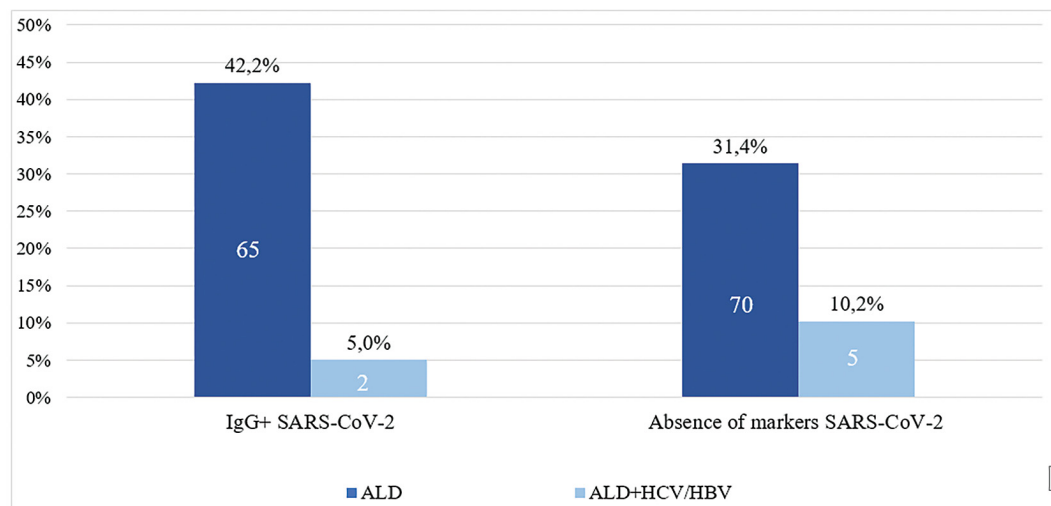
Летальность в группе пациентов с АИЗП в постковидном периоде не отличалась от данного показателя у пациентов без маркеров COVID-19, что было продемонстрировано и в исследовании Т. Marjot и соавт., 2021 г. [11].

**Рисунок 4.**

Летальность
при АБП
и АБП + ХВГ

Примечание:

АБП — алкогольная
болезнь печени;
ХВГ — хронические
вирусные гепатиты

**Figure 4.**

Mortality of
ALD and ALD +
HBV/HCV

Note: ALD — alco-
holic liver disease;
HBV — chronic
hepatitis B; HCV —
chronic hepatitis C

Нами диагностировано 11 случаев ГЦК. Имеются сообщения об увеличении летальности в данной группе пациентов [18]. Между тем, не исключается, что возрастание числа неблагоприятных исходов от ГЦК может быть связано с задержкой начала противоопухолевого лечения в условиях перераспределения ресурсов системы здравоохранения в период пандемии. Однако остается открытым вопрос об онкогенном влиянии SARS-CoV-2 и развитии злокачественных опухолей.

Представленная БД и анализ ряда опубликованных работ подчеркивают, что пациенты ХЗП относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19, что требует активных профилактических мер, в т.ч. обязательной вакцинопрофилактики. Так, по данным J. Ge и соавт., 2022 г. [19], вакцинация уменьшила 30-дневный летальный исход у пациентов с ЦП и COVID-19 ($n = 8218$) на 66%. А. Моон и соавт., 2022 г. [20] также указывают на значительное снижение летальности у вакцинированных пациентов с ХЗП и отсутствие у них необходимости искусственной вентиляции легких.

Заключение

Установлено прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на холангиоциты и гепатоциты, а также и другие механизмы негативного влияния на течение ХЗП. Наблюдается значительное увеличение количества тромботических осложнений, в т.ч. ТБВ. Летальность у пациентов с ХЗП и наличием РНК или IgG SARS-CoV-2 достоверно выше, особенно при АБП (59,6 % и 34,9 % соответственно, $p < 0,0001$ и $p = 0,0246$).

Отсутствует представление о взаимодействии и взаимовлиянии SARS-CoV-2 с другими гепатотропными вирусами, а также о механизмах, способствующих развитию аутоиммунных и онкологических заболеваний. Повторные случаи инфекции не исключают возможность длительного персистирования SARS-CoV-2 в организме человека. Необходимо продолжить изучение эпидемиологических, клинко-патогенетических особенностей ХЗП у пациентов, коинфицированных вирусами гепатитов и SARS-CoV-2, а также наблюдение данной когорты в постковидном периоде.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ситникова Е.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>): сбор и анализ данных, статистическая обработка материала, написание текста

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

Федоров И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): получение данных, обзор литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): участие в разработке концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания

Contribution of Authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Sitnikova E.U. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>): data collection and analysis, statistical processing of data, text writing

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): concept and design of the study, text editing

Fedorov I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>): data collection, literature review

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): concept and design of the study, verification of key intellectual content

Список литературы

- Scialo F., Daniele A., Amato F., et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 6(198): 867-877. doi:10.1007/s00408-020-00408-4.
- Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., et al. SARS-CoV-2 Entry: At the Crossroads of CD147 and ACE2. *Cells*. 2021; 6(10): 1434. doi:10.3390/cells10061434.
- Casey S., Schierwagen R., Mak K.Y., et al. Activation of the Alternate Renin-Angiotensin System Correlates with the Clinical Status in Human Cirrhosis and Corrects Post Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2019; 4(8): 419. doi:10.3390/jcm8040419.
- Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020; 4(14): 3822-3835. doi:10.1021/acsnano.0c02624.
- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архив внутренней медицины*. 2020; 3(10): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
- Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 3(10): 188-197. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. [In Russian].
- Ge J., Pletcher M., Lai J. N3C Consortium Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: a National COVID cohort collaborative study. *Gastroenterology*. 2021; 5(161): 1487-1501. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.010.
- Стопкоронавирус.рф. 2021. [Электронный ресурс]. URL:<https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai> (дата обращения: 29.11.2022).
- Stopcoronavirus.rf. 2021. [Electronic resource]. URL:<https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai> (date of the application: 29.11.2022). [In Russian].
- Kunutsor S., Laukkanen J. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020; 196: 27-30. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.022.
- Northup P., Garcia-Pagan J., Garcia-Tsao G. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021; 1(73): 366-413. doi:10.1002/hep.31646.
- Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Комарова Е.А. и др. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (4): 76-83. doi:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83.
- Lazebnik L.B., Tarasova L.V., Komarova E.A., et al. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (4): 76-83. doi:10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83. [In Russian].
- Marjot T., Moon A., Cook J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021; 3(74): 567-577. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024.
- Szabo G., Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res*. 2015; 2(37): 159-170.
- Butt A.A., Yan P., Chotani R.A. Mortality is not increased in SARS-CoV-2 infected persons with hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2021; 8(41): 1824-1831. doi:10.1111/liv.14804.
- Сарыглар А.А., Донгак С.О., Исаева О.В. и др. Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского. 2022: 145-146.
- Saryglar A.A., Dongak S.O., Isayeva O.V., et al. Materials of XIV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after academician V.I. Pokrovsky. 2022: 145-146. [In Russian].
- Zhu J.H., Peltekian K.M. HBV coinfection and in-hospital outcomes for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Can Liver J*. 2021; 1(4): 16-22. doi:10.3138/canlivj-2020-0029.
- Sarialioğlu F., Belen F.B., Hayran K.M. Hepatitis A susceptibility parallels high COVID-19 mortality. *Turk J Med Sci*. 2021; 1(51): 382-384. doi:10.3906/sag-2007-133.
- Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. и др. Гиперферментемия после вакцинации против COVID-19: сложное уравнение с простыми переменными. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (10): 159-164. doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-159-164.
- Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. et al. Hyperenzymemia after vaccination against COVID-19: complex equation with simple variables. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (10): 159-164. doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-159-164. [In Russian].
- Gambato M., Burra P. Clinical implications of COVID-19 in patients with chronic liver disease and liver tumor. *Updates Surg*. 2020; 72: 237-239. doi:10.1007/s13304-020-00804-8.
- Ge J., Digitale J.C., Pletcher M.J. et al. N3C Consortium. Breakthrough SARS-CoV-2 Infection Outcomes in Vaccinated Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. Preprint. *MedRxiv*. 2022; 2022.02.25.22271490. doi:10.1101/2022.02.25.22271490.
- Moon A.M., Webb G.J., Garcia-Juárez I., et al. SARS-CoV-2 Infections Among Patients With Liver Disease and Liver Transplantation Who Received COVID-19 Vaccination. *Hepatol Commun*. 2022; 4(6): 889-897. doi:10.1002/hep4.1853.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74

УДК 616.36-00-07:616.15-005

EDN: PUTWFG



С.Г. Манасян*, С.Ю. Ермолов, А.Г. Апресян,
Т.В. Ермолова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Научно-исследовательская лаборатория инновационных методов функциональной
диагностики, Санкт-Петербург, Россия

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

S.G. Manasyan*, S.Yu. Ermolov, A.G. Apresyan,
T.V. Ermolova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
Research laboratory of innovative methods of functional diagnostics, Saint-Petersburg, Russia

Integral Assessment of Intrhepatal Blood Flow — a New Direction in Non-Invasive Diagnostics of Chronic Liver Diseases

Резюме

Цель исследования. Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность способа неинвазивной дифференциальной диагностики заболеваний печени методом полигепатографии. **Материалы и методы.** Методом случайной выборки было обследовано 45 пациентов (28 женщин, 17 мужчин). Всем пациентам для определения нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при первичном обращении была проведена полигепатография. На основании выявленных изменений внутрипеченочной гемодинамики на основе морфофункциональной гемодинамической модели было сделано заключение о нарушении внутрипеченочного кровотока и высказано предположение об этиологии и стадии заболевания печени. В последующем верификация диагноза заболеваний печени осуществлялась после детального изучения общепринятых в гепатологии клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных. У 5 (11,1%) исследуемых была проведена пункционная биопсия печени по методу Menghini. **Результаты.** На основании полученных данных о нарушении внутрипеченочной микроциркуляции при проведении полигепатографии все исследуемые были разделены на три группы. I группу составили пациенты с нарушенным венозным притоком, во II группу вошли пациенты с нарушенным артериовенозным притоком, в III группу — с нарушенным венозным оттоком. *Полученные данные полигепатографии (ПГГ) были сопоставлены с результатами клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных. Определена высокая чувствительность, достаточная специфичность и точность метода полигепатографии в диагностике хронических заболеваний печени.* **Заключение.** Проведенные исследования свидетельствуют, что ПГГ — простой, доступный и необременительный для пациента метод обследования, который позволяет неинвазивно оценить локализацию нарушений внутрипеченочного кровотока, и с определенной долей вероятности предположить этиологический фактор заболевания и стадию заболевания. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора и стадии заболевания, исследование внутрипеченочной гемодинамики методом полигепатографии может быть рекомендовано в качестве скринингового метода при обследовании пациентов с заболеваниями печени, что позволит сократить время диагностического поиска.

Ключевые слова: *внутрипеченочная гемодинамика, внутрипеченочная микроциркуляция, полигепатография, хронические заболевания печени, аутоиммунные заболевания печени, стеатогепатит, вирусный гепатит, диагностика хронических заболеваний печени*

*Контакты: Софья Григорьевна Манасян, e-mail: sestr4ki@yandex.ru

*Contacts: Sofia G. Manasyan, sestr4ki@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-2-7769-4069>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.01.2022 г.

Принята к публикации 08.12.2022 г.

Для цитирования: Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г. и др. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 65-74. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74. EDN: PUTWFG

Abstract

Purpose of the study. To assess the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the method for non-invasive differential diagnosis of liver diseases by polyhepatography. **Materials and methods.** A random sampling method examined 45 primary patients. Polyhepatography was performed on all patients to detect disorders of intrahepatic microcirculation during primary contacting. Based on the detected changes in intrahepatic hemodynamics and based on the morphofunctional hemodynamic model, a conclusion was made about the violation of intrahepatic blood flow and an assumption was made about the etiology and stage of liver disease. Subsequently, the diagnosis of liver diseases was verified after a detailed study of clinical-laboratory, instrumental and morphological data generally accepted in hepatology. Puncture liver biopsy by the Mancini method was performed in 11.1 % of the subjects. **Results.** All subjects were divided into three groups based on the data obtained on impaired intrahepatic hemodynamics during polyhepatography (PHG). The group I consisted of patients with impaired venous inflow, the group II included patients with impaired arteriovenous inflow, and group III — with impaired venous outflow. The obtained polyhepatographic data were compared with the results of clinical-laboratory, instrumental and morphological data. The high sensitivity, sufficient specificity and accuracy of the polyhepatography method in the diagnosis of chronic liver diseases have been determined. **Conclusion.** The studies carried out indicate that PHG is a simple, accessible and not burdensome examination method for the patient, which makes it possible to assess the localization of intrahepatic blood flow disorders, and, with a certain degree of probability, to assume the etiological factor of the disease and the stage of the disease. Given the specificity of changes in liver hemodynamics, depending on the etiological factor and stage of the disease, assessment of intrahepatic hemodynamics by polyhepatography can be recommended as a screening method for examining patients with liver diseases, which will shorten the diagnostic search time.

Key words: *intrahepatic hemodynamics, intrahepatic microcirculation, polyhepatography, chronic liver disease, autoimmune liver diseases, steatohepatitis, viral hepatitis, diagnosis of chronic liver diseases*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.01.2022

Accepted for publication on 08.12.2022

For citation: Manasyan S.G., Ermolov S.Yu., Apresyan A.G. et al. Integral Assessment of Intrhepatic Blood Flow — a New Direction in Non-Invasive Diagnostics of Chronic Liver Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 65-74. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74. EDN: PUTWFG

АИЗП — аутоиммунные заболевания печени, ЗКП — звездчатые клетки печени, ППГ — полигепатография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХЗП — хронические заболевания печени, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено не только широкой распространенностью, но и летальностью, связанной с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Стертость и полиморфизм клинической картины при ХЗП вызывают определенные трудности в своевременной диагностике, приводят к прогрессированию патологического процесса и развитию опасных для жизни осложнений [2].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что сосудистая недостаточность предшествует паренхиматозной, и наблюдается при функционально малоизмененном состоянии печени.

Согласно данным научной литературы, гемодинамические расстройства наблюдаются у 94 % пациентов с ХЗП. В структуре общей смертности этих пациентов нарушения гемодинамики составляют до 60 % [3].

Существенным является то, что морфофункциональная неоднородность гепатоцитов предопределяет различный характер нарушений внутрипеченочного кровотока в зависимости от этиологии и стадии заболевания печени. Известно, что формирование гемодинамического блока в перипортальной зоне (первой зоне) печеночного ацинуса наиболее часто встречается при аутоиммунной или вирусной этиологии заболевания, в то время как при неалкогольной жировой болезни печени или алкогольном гепатите — в области центральных печеночных вен (третьей зоне)

печеночного ацинуса). Кроме того, исследования, проведенные в последние годы, подтверждают значительную роль в патогенезе заболеваний печени звездчатых клеток печени (ЗКП). ЗКП регулируют кровоток на уровне печеночных синусоидов, а также являются главным источником образования коллагена в печени при их взаимодействии с фибробластами. Активированные ЗКП и фибробласты проявляют профиброгенные свойства за счет способности синтеза веществ, угнетающих распад фибрина и веществ, способствующих синтезу белков фиброзного матрикса (коллаген I типа, фибронектин, гиалуроновая кислота). Развитие процессов фиброгенеза в печени является одним из узловых звеньев патогенеза хронического гепатита. В свою очередь, известно, что структура печени является не результатом ригидного анатомического строения, а формируется под влиянием функциональных гемодинамических факторов, и неоднородность нарушений внутрипеченочного кровотока определяет мозаичность развития фиброза печени. Расстройства внутрипеченочного кровотока запускает каскад метаболических и нейрогуморальных процессов, приводящих к изменениям центральной гемодинамики, что ещё больше усугубляет нарушения микроциркуляции печени и способствует прогрессированию патологического процесса с формированием портальной гипертензии, фиброза и перестройки архитектоники печени. На характер внутрипеченочного кровотока влияет и то, насколько эффективно функционирует желчевыделительная система и лимфоток. Учитывая вышеизложенное, можно сделать предположение, что диагностика ХЗП может быть основана на определении нарушений внутрипеченочного кровотока и центральной гемодинамики, а своевременное определение и коррекция выявленных нарушений может повысить эффективность проводимой патогенетической терапии, что позволит существенно снизить риск формирования фиброза печени. [4].

Крайне перспективным следует считать положение о саморегенерации печени. Известно, что в эксперименте при резекции 50–70 % печени, ее исходная масса и размеры восстанавливались через 10–14 дней [5]. Однако в условиях патологического процесса, нарушение внутрипеченочного кровотока не обеспечивает тесную связь крови с гепатоцитами, что нарушает их метаболизм и, как следствие, приводит к развитию менее требовательной к кровоснабжению соединительной ткани с нарушением архитектоники печени. Следовательно, независимо от этиологии заболевания, нарушение внутрипеченочной гемодинамики является узловым звеном патогенеза ХЗП. Таким образом, представляется крайне важным иметь доступную, неинвазивную методику динамического контроля гемодинамики печени. Однако данное направление в гепатологии существенно сдерживается из-за отсутствия доступной методики по оценке состояния внутрипеченочного кровотока [6].

Поставленная задача может быть решена простым, доступным и неинвазивным методом — полигепатографией. Полигепатография (ПГГ) — метод оценки

гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) внутрипеченочной области и кривых центрального пульса [4].

Цель исследования

Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность способа неинвазивной диагностики хронических заболеваний печени методом полигепатографии.

Материалы и методы

Настоящая работа была проведена в научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, где методом случайной выборки было обследовано 45 пациентов (28 женщин, 17 мужчин), средний возраст $49 \pm 8,4$ лет. При первичном обращении пациенты предъявляли жалобы на различные проявления астеновегетативного синдрома: общая слабость (97,7 %, $n=44$), быстрая утомляемость (95,5 %, $n=43$). На наличие болевого синдрома (тяжесть и/или дискомфорт в правом подреберье) указывало 42 (93,3 %) обследуемых. Также пациенты предъявляли жалобы на различные проявления диспепсического синдрома: изжогу (64,4 %, $n=29$), отрыжку (46,7 %, $n=21$), вздутие живота (37,7 %, $n=17$), неустойчивый стул (8,9 %, $n=4$), склонность к запорам (2,2 %, $n=1$). Синдром холестаза в виде кожного зуда отмечали 7 (15,5 %) исследуемых.

Всем пациентам для выявления изменений состояния внутрипеченочного кровотока при первичном обращении проводилась полигепатография с проведением функциональных гемодинамических проб (на высоте вдоха и с нитроглицерином), позволяющие сделать заключение о стойких или функциональных гемодинамических нарушениях артериовенозного притока и венозного оттока в печени и в селезенке. По результатам данного обследования было сформировано заключение о состоянии внутрипеченочной гемодинамики, выраженности и локализации гемодинамических нарушений, наличии фиброза печени по шкале METAVIR и высказано предположение об этиологии заболевания. Для проведения ПГГ использовался аппаратно-программный комплекс «Валента+» с использованием модифицированного комплекта устройств и программ (Научно-производственное предприятие «НЕО», Санкт-Петербург). В основу алгоритма интерпретации полученных результатов по ПГГ была взята морфофункциональная гемодинамическая модель печени [4]. На основании разработанной модели и полученных результатов ПГГ было сделано предположение об этиологии заболевания печени [7].

Последующая верификация диагноза ХЗП осуществлялась после тщательного изучения результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований. С целью верификации этиологии заболевания

проводилось определение серологических и молекулярно-генетических маркеров вирусного поражения печени: антитела класса IgM к вирусу гепатита А (Anti-HAV IgM), антитела класса IgG к вирусу гепатита А (Anti-HAV IgG), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), протективные антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAb), ядерный «е» антиген (HBeAg), антитела к ядерному «е» антигену HBeAb, антитела к ядерному core антигену HBcAb, ДНК вируса гепатита В (HBV DNA); антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), ДНК вируса гепатита С (HCV RNA). С целью исключения аутоиммунного поражения у пациентов проводили скрининг аутоиммунных заболеваний печени: антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антитела к микросомам печени-почек 1 типа (LKM1), антимиохондриальные антитела (AMA), антинуклеарные антитела (ANA). При обнаружении антимиохондриальных антител к антигену M2 субтипа (AMA M2) и LKM1 определяли антитела к аутоантигенам заболеваний печени (антитела к пируват-декарбоксилазному комплексу митохондрий AMA M2 (PDC), антитела к цитозольному антигену 1-го типа (LC-1), антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP), антитела к белкам ядерных гранул Sp100 и белку PML, антитела к интегральному белку ядерной мембраны gp210). Кроме того, определяли наличие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов класса А, М, G. Всем пациентам были проведены общеклинические исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи с качественной реакцией на уробилин и желчные пигменты, копрограмма и анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим методом. Биохимические исследования включали оценку общего белка и белковых фракций, протромбиновый индекс, концентрация билирубина и его фракций, уровня сывороточных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы, глюкозы, липидного спектра крови, мочевины, электролитов (калия, кальция, натрия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось с целью оценки размеров и структуры паренхимы печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, портальной вены. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась для выявления признаков портальной гипертензии — варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка. У 5 (11 %) пациентов была проведена чрезкожная биопсия печени по методу Menghini. При гистологическом анализе биоптата оценивались активность воспалительного процесса и стадии фиброза печени с применением полуколичественных шкал, разработанных R.J. Knodell и соав. (1981г), а так же выраженности фиброза по шкале METAVIR. Клинический диагноз формулировался на основе классификации МКБ-10.

Статистическая обработка показателей проводилась с использованием пакета «Statistica 10.0». В случае нормального распределения выборочных данных результаты представлялись в виде среднего и стан-

дартного отклонения ($M \pm SD$), при несоответствии нормальному распределению — в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 %, Q75 %). При сравнении независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни или Колмогорова-Смирнова для непараметрических величин, а для параметрических — t-критерий Стьюдента [8,9]. Различия по результатам сравнения выборок считали значимыми при $p < 0,05$. Специфичность, чувствительность, отношения правдоподобия и прогностическую способность выявляемого диагностического признака определяли с помощью построения таблиц «два на два» (таблиц сопряженности). Оценку информативности данных ПГТ по каждому из выявляемых признаков состояния пациента вычисляли по соответствующим формулам [10, 11].

Результаты

На основании полученных данных о нарушении внутрипеченочной гемодинамики при проведении ПГТ все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. I группу составили пациенты с нарушенным венозным притоком (рис. 1), во II группу вошли пациенты с нарушенным артериовенозным притоком (рис. 2), в III группу — пациенты с нарушенным венозным оттоком (рис. 3). При наличии нарушений (как притока, так и оттока), учитывалось преобладающее нарушение.

По данным клинико-лабораторных исследований в I группе ($n=15$) со стороны общего анализа крови выявлено ускорение СОЭ (скорость оседания эритроцитов), в биохимическом анализе крове обращало внимание наличие синдромов цитолиза и холестаза (табл. 1).

По данным УЗИ печени: гепатомегалия (54 %, $n=8$), диффузные изменения паренхимы печени (67 %, $n=10$), деформация желчного пузыря (47 %, $n=7$), диффузные изменения поджелудочной железы (74 %, $n=11$). При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в 47 % ($n=7$) случаев были выявлены признаки хронического гастродуоденита, в 14 % ($n=2$) — наличие эрозивного гастрита, в 27 % ($n=4$) — недостаточность кардия. Вирусный гепатит был подтвержден в 67 % случаев ($n=10$): у четверых пациентов — вирусный гепатит В, у шести — вирусный гепатит С. У одного пациента выявлено повышение уровня IgG анти HAV при отрицательных IgM анти HAV, что расценено как перенесенный вирусный гепатит А. У трех пациентов, при отрицательных маркерах вирусов гепатита, отмечалось повышение титра антинуклеарного фактора и наличие антимиохондриальных антител, что указывало на наличие аутоиммунного заболевания печени. У пациентов с вирусным гепатитом морфологические изменения гепатобиоптатов характеризовались наличием «матово-стекловидных» гепатоцитов, «песочных» ядер, лимфоидной инфильтрации портальных трактов, реже жировой дистрофии гепатоцитов. Степень некровоспалительной реакции по Knodell составляла 4-5 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 1-2.



Рисунок 1. Полигепатограмма. Фон лежа. Выраженные нарушения венозного притока по левой доле печени. Стрелкой указана зона нарушения

Figure 1. Polyhepatogram. Lying background. Severe venous inflow disorders in the left lobe of the liver. The arrow indicates the zone of violation

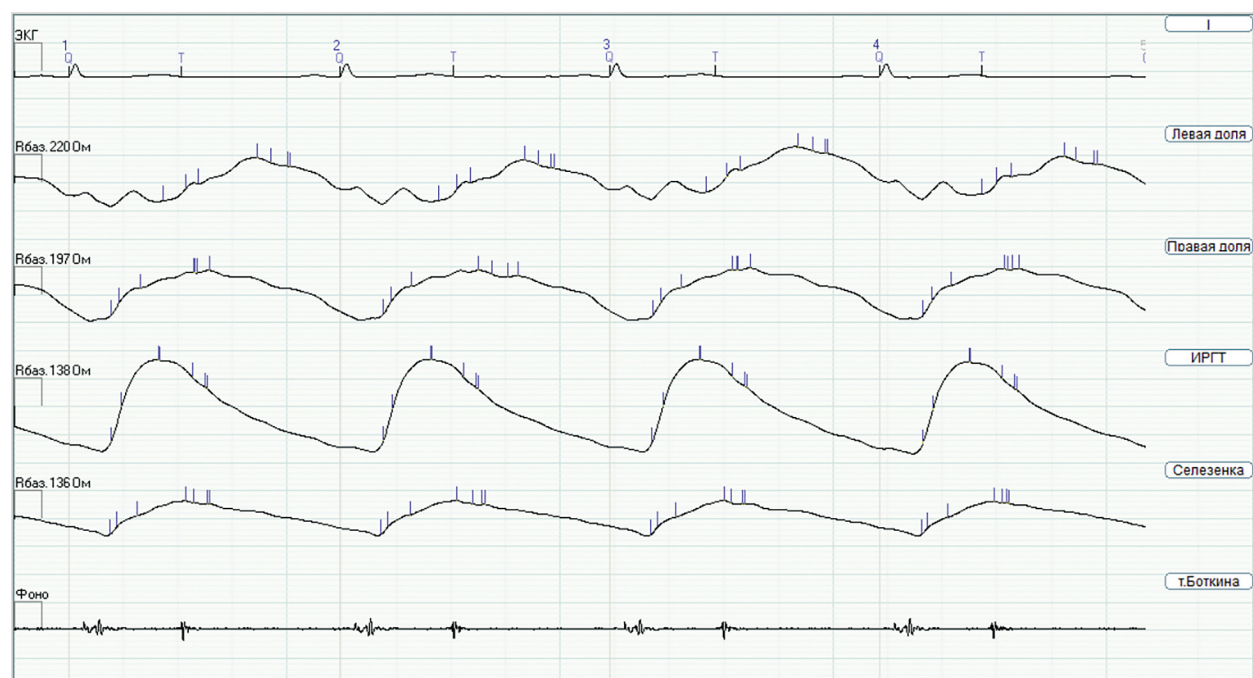


Рисунок 2. Полигепатограмма. Фон лежа. Нарушения артерио-венозного притока преимущественно по левой доле печени. Стрелкой указана зона нарушения

Figure 2. Polyhepatogram. Lying background. Arteriovenous inflow disorders mainly in the left lobe of the liver. The arrow indicates the zone of violation

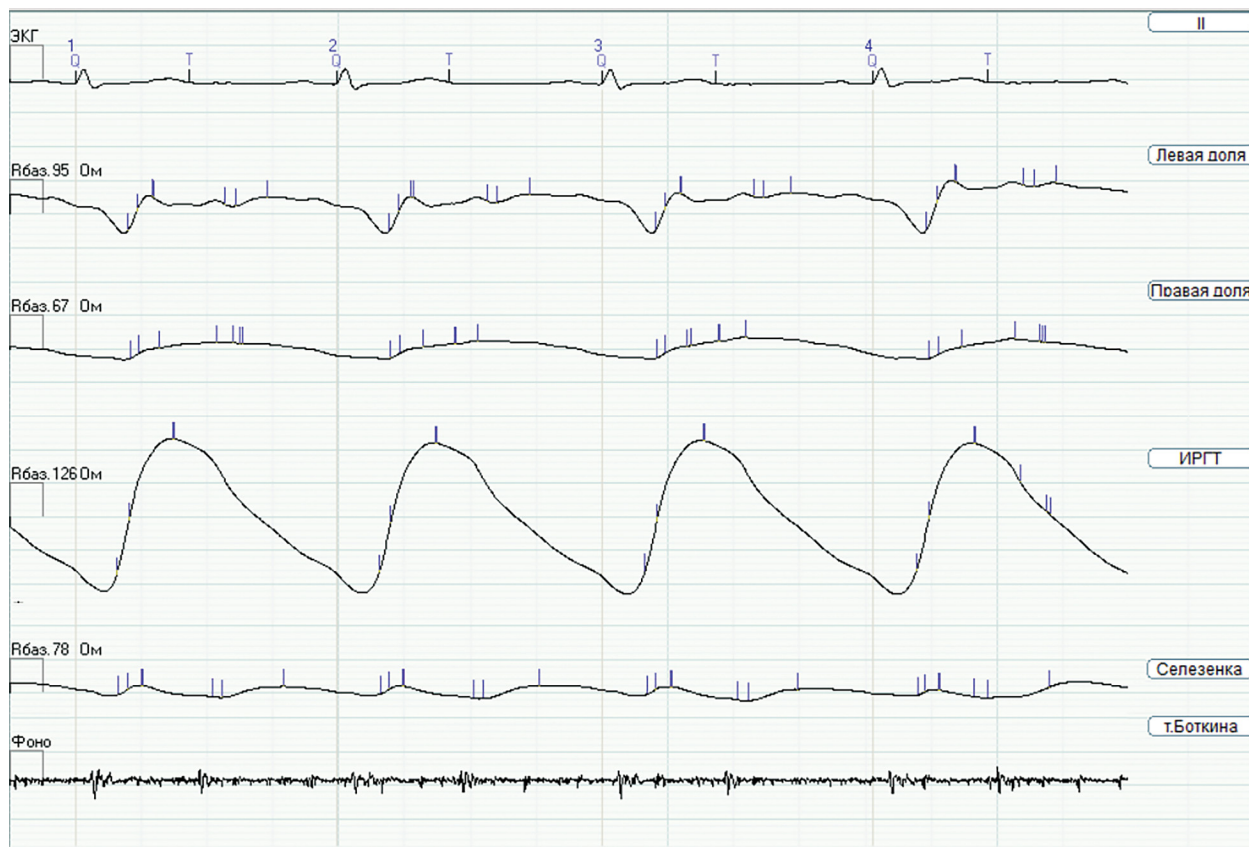


Рисунок 3. Полигепатограмма. Фон лежа. Признаки нарушения венозного оттока из печени.

Стрелкой указана зона нарушения

Figure 3. Polyhepatogram. Lying background. Signs of impaired venous outflow from the liver.

The arrow indicates the zone of violation

При оценке лабораторных показателей во II группе (n=13) выявлен цитолитический и холестатический синдромы, однако повышение трансаминаз и ферментов холестаза было во второй группе более значимо (табл. 1). По данным УЗИ печени были выявлены следующие изменения: гепатомегалия (47 %, n=6), спленомегалия (39 %, n=5), диффузные изменения паренхимы печени (85 %, n=11), деформация желчного пузыря (54 %, n=7), диффузные изменения поджелудочной железы (74 %, n=11), косвенные признаки портальной гипертензии (31 %, n=4). По данным ЭГДС определялись признаки хронического гастрита или гастродуоденита (70 %, n=9), наличие эрозивного гастрита (31 %, n=4), недостаточности кардии (54 %, n=7), варикозного расширения вен пищевода (1,6 %, n=2). У одного пациента был установлен хронический вирусный гепатит С. При интерпретации результатов аутоиммунной панели печени в 69,2 % (n=9) случаев был верифицирован аутоиммунный генез заболевания: выявлены повышение титров ANA (мин. 1:640, макс. 1:20480) чаще с цитоплазматическим типом свечения, SMA (1:40), AMA (мин. 1:320; макс. 1:5120). Морфологические изменения гепатобиоптатов характеризовались наличием ступенчатых (реже мостовидных) некрозов, инфильтрации портальных

трактов плазматическими клетками, перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией, перидуктальным фиброзом. Степень некрвоспалительной реакции по Knodell составляла 6-9 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 2-3.

При анализе клинико-лабораторных данных в III группе (n=17) обращало внимание нарушение липидного обмена, определяемое в 70,5 % (n=12) случаях (табл. 1). Следует отметить, что в 35,7 % (n=5) случаев было выявлено нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы натощак), в отличие от I и II групп, где показатели глюкозы крови находились в пределах референтных значений. Маркеры вирусов гепатитов были отрицательны у всех пациентов данной группы. Показатели аутоиммунной панели печени были изменены у двух пациентов (11,7 %) и характеризовались повышением ANA (1:320; 1:1256), AMA (1:160; 1:1280).

По данным УЗИ в III группе исследуемых значительно чаще выявлялась патология желчного пузыря и признаки стеатоза печени и поджелудочной железы. Гепатомегалия встречалась в 52,9 % (n=9) случаев, спленомегалия — в 35,2 % (n=6), диффузные изменения паренхимы печени — в 35,2 % (n=6), признаки стеатоза печени — в 52,9 % (n=9), уплотнение стенок

желчного пузыря — в 70,6 % (n=12), деформация желчного пузыря — в 41,2 % (n=7), наличие эховзвеси в желчном пузыре — в 64,7 % (n=11), диффузные изменения поджелудочной железы — в 47 % (n=8), признаки стеатоза поджелудочной железы — в 35,2 % (n=6), косвенные признаки портальной гипертензии — в 17,6 % (n=3).

По данным ЭГДС отмечались признаки хронического гастрита или гастродуоденита (70,6 %, n=12), эрозивный гастрит (35,2 %, n=6), недостаточность кардия (47 %, n=8), варикозное расширение вен пищевода (11,7 %, n=2). Морфологическая картина характеризовалась наличием жировой дистрофии, воспалительной инфильтрации синусоидов. В большинстве случаев степень некровоспалительной реакции по Knodell составляла 4-5 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 1-2.

Для оценки достоверности признаков было произведено сопоставление данных ПГГ и результатов верификации состояния пациентов (результатов за-

ключения экспертов, полученного на основании всей совокупности имеющихся данных, исключая данные ПГГ). Сопряженность значений признака (положительных или отрицательных) с результатами верификации состояния пациентов представлена в таблицах 2, 3 и 4. Особенности нарушений внутрипеченочного кровотока с учетом уровня локализации обструкции в обследуемых группах наглядно описаны в таблице 5.

На основании полученных данных были определены чувствительность, специфичность и точность предлагаемого метода полигепатографии в диагностике неалкогольного стеатогепатита, вирусных и аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП). При вирусных поражениях печени чувствительность метода составила 91,6 %, точность — 88,9 %, специфичность — 87,8 %. При диагностике АИЗП чувствительность — 64,2 %, точность способа — 84,4 %, специфичность — 87,8 %. При неалкогольном стеатогепатите чувствительность метода оказалась 100 %, точность — 86,7 %, специфичность — 80,6 %.

Таблица 1. Основные лабораторные показатели в исследуемых группах, Ме [Q25 %; Q75 %]
Table 1. The main laboratory parameters in the study groups, Me [Q25 %; Q75 %]

Показатель/ Indicator	I группа/ Group I (n=15)	II группа/ Group II (n=13)	III группа/ Group III (n=17)
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	127[121; 140]	128,9[110; 149]	132 [117; 138]
Эритроциты, x10 ¹² /л / Erythrocytes, x10 ¹² /l	4,34[3,2; 4,9]	4,25[3,03; 5,2]	4,52[3,9; 5,4]
Тромбоциты, x10 ⁹ /л / Platelets, x10 ⁹ /l	231[134; 403]	174,5[98; 480]	210 [158; 390]
Лейкоциты, x10 ⁹ /л / Leukocytes, x10 ⁹ /l	5,4[3,2; 8,7]	5,9[3,1; 10,6]	6,1 [3,9; 9,4]
СОЭ, мм/час / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	27,2[7; 39]	30[5; 52]	26[14; 48]
Общий белок, г/л / General protein, g/l	67 [64; 78]	70 [63; 83]	72,4 [63; 82]
Альбумины, г/л / Albumin, g/l	40,6[36; 42]	39 [32; 43]	43,2 [34; 46]
АСТ, Е/л / AST, unit/l	69,2[34; 102]	82 [52; 206]	84,4[27; 74]
АЛТ, Е/л / ALT, unit/l	113,2[49; 180]	83 [56; 265]	98[37; 159]
Билирубин общий, мкмоль/л / General bilirubin, μmol/l	14[9;28]	19 [5; 77]	16[12; 23]
ЩФ, Е/л / Alkaline phosphatase, unit/l	158[114; 229]	381 [222; 1480]*	137[92; 280]
ГГТП, Е/л / Gamma glutamyl transferase, unit/l	87,1[48; 145]	306 [183; 1157]*	71,2[54; 102]
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,4[3,9; 6,8]	6,8 [4,7; 12,2]	6,9[4,3; 9,7]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,7[3,4; 5,7]	4,8 [3,3; 6,7]	5,9 [3,8; 7,4]
ЦИК, ед. / Circulating immune complexes, unit	72,1[55; 180]	177,4[75; 350]*	68 [44; 167]

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза АСТ — аспаратаминотрансфераза ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
* p <0,05 при сравнении с группой I и III.
Note: * p <0.05 when compared with group I and III.

Таблица 2. Таблица сопряженности признака вирусного гепатита по данным полигепатографии
Table 2. Contingency table of the sign of viral hepatitis according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации* / Verification results		Bcero / Total
	ВГ выявлен / VG not detected	ВГ не выявлен / VG not detected	
Нарушен венозный приток/ Impaired venous inflow	N= 11 (ИП)/ N= 11(TP)	N= 4 (ЛП)/ N= 4 (FP)	n=15
Другие нарушения или их отсутствие / Other violations or absences	N= 1 (ЛО)/ N= 1 (FN)	N= 29 (ИО)/ N= 29 (TN)	n=30
Bcero/ Total	n=12	n=33	n=45

Примечание: ВГ — вирусный гепатит, ИП — истинно положительный, ЛП — ложноположительный, ИО — истинно отрицательный, ЛО — ложноотрицательный
* Для верификации оценивались наличие или отсутствие маркеров вирусных гепатитов
Note: VG — viral hepatitis, TP — true positive, FP — false positive, TN — true negative, FN — false negative
* For verification, the presence or absence of markers of viral hepatitis was assessed

Таблица 3. Таблица сопряженности признака аутоиммунного заболевания печени по данным полигепатографии
Table 3. Contingency table of the sign of autoimmune liver disease according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации / Verification results		Bcero / Total
	АИЗП выявлена / AILD detected	АИЗП не выявлена / AILD not detected	
Нарушен артерио-венозный приток / Impaired arteriovenous inflow	N= 9 (ИП)/ N= 9 (TP)	N= 2 (ЛП)/ N= 2 (FP)	n=11
Другие нарушения или их отсутствие/ Other violations or absences	N= 5 (ЛО)/ N= 5 (FN)	N= 29 (ИО)/ N= 29 (TN)	n=34
Bcero / Total	n=14	n=31	n=45

Примечание: АИЗП — аутоиммунные заболевания печени
Note: AILD — autoimmune liver diseases

Таблица 4. Таблица сопряженности признака стеатогепатита по данным полигепатографии
Table 4. Contingency table of the sign of steatohepatitis according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации* / Verification results		Bcero / Total
	СГ выявлен / SG detected	СГ не выявлен / SG not detected	
Нарушен венозный отток / Impaired venous outflow	N= 14 (ИП)/ N= 14 (TP)	N= 6 (ЛП)/ N= 6 (FP)	n=20
Другие нарушения или их отсутствие / Other violations or absences	N= 0 (ЛО)/ N= 0 (FN)	N= 25 (ИО)/ N= 25 (TN)	n=25
Bcero / Total	n=14	n=31	n=45

Примечание: СГ — стеатогепатит
* Для верификации стеатогепатита был взят комплекс показателей, который включал в себя совокупность данных клинического и биохимического анализов крови, УЗИ органов брюшной полости, эластография печени сдвиговой волной с эластометрией
Note: SG — steatohepatitis
* For verification of steatohepatitis, a set of indicators was taken, which included a set of data from clinical and biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal organs, shear wave elastography of the liver with elastometry

Таблица 5. Характеристика нарушений внутрипеченочного кровотока среди обследуемых пациентов, n (%)
Table 5. Characteristics of intrahepatic blood flow disorders among the examined patients, n (%)

Данные ПГГ (оценка Si) / PGG data (estimate Si)	Выявленная патология (состояние Ci) / Identified pathology (condition Ci)				ΣNCi
	C1	C2	C3	C4	
S1=ВП/ S1=VI	11 (24,4 %)	3 (6,7 %)	0	0	n=14
S2=АВП/ S2=АВИ	1 (2,2 %)	9 (20 %)	0	1 (2,2 %)	n=11
S3=ВО/ S3=ВО	0	2 (4,4 %)	14 (31,1 %)	4 (6,7 %)	n=20
ΣNCi	n=12	n=14	n=14	n=5	n=45

Примечание: ВП — нарушения венозного притока, АВП — нарушения артерио-венозного притока, ВО — нарушения в области венозного оттока, C1=Вирусный гепатит, C2= Аутоиммунные заболевания печени, C3=Стеатогепатит
Note: VI — impaired venous inflow, AVI — impaired arteriovenous inflow, VO — disorders in the area of venous outflow, C1=viral hepatitis, C2=autoimmune liver diseases, C3=steatohepatitis, C4=liver pathology excluded

Обсуждение

Основным механизмом нарушений внутрипеченочного кровотока на ранних стадиях ХЗП является динамический компонент, который определён вазоконстрикцией капилляров, активацией звездчатых клеток печени (ЗКП), снижением активности оксида азота (NO) и синтазы оксида азота (NOS). При циррозе печени динамический компонент составляет 20–30 %. При прогрессировании патологического процесса в печени значимое место занимает механический компонент, обусловленный развитием фиброза и воспаления [12]. Следовательно, нарушение портальной гемодинамики и прогрессирование ХЗП имеет тесную взаимосвязь, которую целесообразно использовать для диагностики заболеваний печени. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что ПГГ как метод оценки внутрипеченочного кровотока рационально использовать в качестве инструмента ранней диагностики заболеваний печени. Методика ПГГ обладает рядом достоинств, к которым следует отнести неинвазивность, простоту проведения исследования, а также доступность необходимого оборудования (для обследования по методике ПГГ достаточно 4-х канального реографа с возможностью снятия одноканальной кардиограммы и фонокардиограммы; реографы такого типа являются стандартным оборудованием кабинета функциональной диагностики). Интерпретация данных ПГГ осуществляется на основе разработанной морфофункциональной гемодинамической модели, которая позволяет представить сложную внутрипеченочную гемодинамику в упрощенном виде. Разработанный алгоритм интерпретации данных ПГГ позволяет поочередно ответить на клинически значимые вопросы: наличие признаков нарушений внутрипеченочного кровотока, уровень локализации затруднений кровотока, характер нарушений (стойкий или функциональный), стадии заболевания, динамика состояния печени при повторных исследованиях, персонализированный подбор терапии и оценки её эффективности. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора, полученные данные могут быть дополнительными диагностическими критериями в определении этиологии заболеваний печени. При выявлении у пациента нарушений артериовенозного притока с высокой вероятностью можно предположить аутоиммунный гепатит, при наличии у пациента нарушений венозного притока — вирусный гепатит, а при наличии у пациента нарушений венозного оттока — стеатогепатит. Анализ получаемых результатов хорошо согласуется с известными и общепринятыми представлениями о внутрипеченочной гемодинамике и морфофункциональной гемодинамической модели. Кривые интегральной реографии тела и реографии легочной артерии отражают исходные условия циркуляции крови в большом круге кровообращения — нагнетательную функцию левого желудочка сердца и диастолическую функцию правого желудочка. Соответствие этих кривых условной норме является важным условием правильной трактовки реограмм в области печени и селезенки. В случае выявления

у пациента нарушений центральной гемодинамики оценку реограмм необходимо проводить с учетом выявленных изменений центральной гемодинамики [13].

В то же время несмотря на то, что ПГГ обладает ключевыми достоинствами (неинвазивность, простой протокол проведения обследования и доступность необходимого оборудования), основной сложностью для широкого внедрения методики ПГГ в клиническую практику является достоверная интерпретация полученных данных ПГГ. Однако в настоящее время это не является непреодолимым препятствием, поскольку современные математические методы и реализующие их программные инструменты широко используются и для первичного анализа инструментальных данных (например, для автоматической разметки кардиограмм и их первичного анализа), и как средство помощи в интерпретации результатов инструментальных обследований (в частности, алгоритмы машинного обучения применяются для определения возможного наличия и расположения злокачественных новообразований по данным рентгенологических обследований). Использование возможностей современных вычислительных методов существенно увеличивает доступность различных диагностических методик и снижает риски ошибок. Применение такого подхода к анализу полученных данных по методике ПГГ в перспективе позволит обеспечить свободный доступ пациентов к простому инструменту ранней неинвазивной диагностики заболеваниями печени и последующее сопровождение пациентов независимо от их близости к центру компетенции [4].

Современным вариантом реализации этой идеи является образование телемедицинского сервиса, являющегося центром компетенции по методике ПГГ, аккумулирующего у себя алгоритм обучения и дообучения предиктивной модели, обучающую выборку, саму обученную модель и предоставляющего услуги по удаленной интерпретации данных исследований. Указанная схема оказания услуг по удаленной интерпретации инструментальных исследований на данный момент уже функционирует в России. Следует отметить, что, по данным Счетной Палаты, количество запросов услуги по удаленному описанию и интерпретации данных инструментальных обследований составляет более 96 % от всего количества запросов телемедицинских консультаций за 2017–2018 гг. (среди них — интерпретация электрокардиографических исследований (A05.10.004.001) — 81,4 %, описание и интерпретация данных рентгенографических исследований (A06.30.002.004) — 15,4 %) [4]. Таким образом развитие ПГГ в указанном направлении видится крайне перспективной.

Выводы

1. Полигепатография — неинвазивный метод интегральной оценки внутрипеченочной микроциркуляции, характеризующийся высокой чувствительностью, достаточной специфичностью и диагностической точностью.

2. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора

и стадии заболевания, полигепатография может применена в качестве скринингового метода обследования пациентов.

3. Выявляемые при ППГ изменения внутрипечёночного кровотока могут быть дополнительными диагностическими критериями в определении этиологии заболеваний печени и динамического контроля при проведении этиопатогенетической терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Манасян С.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-4069>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи и окончательное редактирование, ответственный за все аспекты работы.

Ермолов С.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы.

Апресян А.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>): сбор, анализ и интерпретации данных, написание статьи и окончательное редактирование, ответственный за все аспекты работы.

Ермолова Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2489-602X>): проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи.

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Manasyan S.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-4069>): collection, analysis and interpretation of data, writing an article, final editing, responsible for all aspects of the work.

Ermolov S.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>): concept and design development, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Apresyan A.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>): collection, analysis and interpretation of data, writing an article, final editing, responsible for all aspects of the work.

Ermolova T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2489-602X>): validation of important intellectual content, editing of the manuscript

Список литературы / Reference:

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М, Прима Принт. 2020; 68 с.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. M.: Prima Print, 2020; 68 p. [In Russian]
2. Федосыина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у пациентов циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 22(5):46–55.
Fedos'ina E.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of therapy of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5): 46-55. [In Russian]
3. Степаненко В.В., Гриневиц В.Б., Мехтиев С.Н. Современный взгляд на патогенез портальной гипертензии у больных хроническими заболеваниями печени. Военно-медицинский журнал. 2009; 330(7): 63-65.
Stepanenko V.V., Grinevich V.B., Mekhtiev S.N. Modern view on the pathogenesis of portal hypertension in patients with chronic liver diseases. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2009; 330(7): 63-65. [In Russian]
4. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Апресян А.Г. и др. Полигепатография: пособие для врачей. СПб: СЗГМУ им И.И. Мечникова. 2021; 144 с.
Ermolov S.U., Ermolova T.V., Apresyan A.G. Polyhepatography: a guide for doctors. SPb.: NWSMU n.a. I.I. Mechnikov. 2021; 144 p. [In Russian].
5. Розен В.Г., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В. и др. Половая дифференцировка функций печени. М.: Медицина. 1991; 336 с.
Rozen V.G., Mataradze G.D., Smirnova O.V. Sex differentiation of liver functions. M.: Meditsina. 1991; 336 p. [In Russian]
6. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(2):183-191.
Ermolova T.V., Ermolov S.U., Sologub T.V. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(2):183-191. [In Russian]
7. Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю. и др. Нарушения внутрипечёночной микроциркуляции крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и хронических заболеваниях печени. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2017; 3-1 (19): 56-62.
Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U. Disorders of intrahepatic microcirculation of blood at diseases of cardiovascular system and chronic liver diseases. East European Scientific Journal. 2017; 3-1 (19): 56-62. [In Russian]
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера. 2000; 312 с.
Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva: MediaSfera. 2000; 312 p. [In Russian]
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е издание, дополненное. СПб: Кирова. 2011; 318с.
Junkero V.I., Grigor'ev S.G., Rezvancev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data. 3rd edition, revised. SPb: Kirova. 2011; 318 p. [In Russian].
10. Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Сердюков С.В. Математическая статистика в доказательной медицине. СПб.: СЗГМУ им И.И. Мечникова. 2021; 280 с.
Dobkes A.L., Ermolov S.U., Serdyukov S.V. Mathematical statistics in evidence-based medicine. SPb.: SZGMU im I.I. Mechnikova. 2021; 280 p. [In Russian].
11. Плавинский С.Л. Теория принятия решений в клинике — СПб.: СПбМАПО. 2001; 69с.
Plavinskij S.L. Clinical Decision Theory — SPb.: SPbMAPO. 2001; 69 p. [In Russian].
12. Bosch J., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2009; 6:573-582. doi: 10.1038/nrgastro.2009.149
13. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., Шабров А.В. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007.
Ermolov S.U., Dobkes A.L., Shabrov A.V. Poligepatografiya. Gemo-dinamika. Gepatit. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-75-80

УДК 616.248-06

EDN: VYASBL



В.В. Гноевых^{1*}, Ю.А. Шорохова¹, А.Ю. Смирнова¹,
Е.В. Ефремова²

¹ — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, Ульяновск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
кафедра терапии и профессиональных болезней, Ульяновск, Россия

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ «СКРЫТЫХ» СПЕКТРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У КУРИЛЬЩИКОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

V.V. Gnoevykh^{1*}, Yu.A. Shorokhova¹, A.Yu. Smirnova¹,
E.V. Efremova²

¹ — Ulyanovsk State University, Department of Propedeutics of Internal Diseases,
Ulyanovsk, Russia

² — Ulyanovsk State University, Department of Therapy and Occupational Diseases,
Ulyanovsk, Russia

Diagnosis and Clinical Significance of «Hidden» Spectral Disorders of Blood Oxygenation Among Smokers with Exacerbation of Bronchial Asthma

Резюме

Цель — выявить и оценить клиническое значение «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с обострением бронхиальной астмы. **Материалы и методы.** Обследовано 19 курильщиков (средний возраст 54,6±2,05 лет) с обострением смешанной (68 %) или аллергической (32 %) бронхиальной астмы. Пациентам проводились: спирометрия, пульсоксиметрия, СО-метрия выдыхаемого воздуха. **Результаты:** точность клинической оценки оксигенации крови у курильщиков с обострением бронхиальной астмы существенно возросла после коррекции уровня оксигемоглобина (SpO₂) на карбоксигемоглобин (HbCO) с помощью разработанной оригинальной программы ЭВМ, что позволило у пациентов с бронхиальной астмой своевременно диагностировать жизнеугрожающее обострение данного заболевания за счёт выявления «скрытой» дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: табакокурение, «скрытые» спектральные нарушения оксигенации крови, дыхательная недостаточность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.06.2022 г.

Принята к публикации 13.09.2022 г.

Для цитирования: Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю. и др. ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ «СКРЫТЫХ» СПЕКТРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У КУРИЛЬЩИКОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 75-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-75-80. EDN: VYASBL

*Контакты: Валерий Викторович Гноевых, e-mail: valvik@inbox.ru

*Contacts: Valery V. Gnoevykh, e-mail: valvik@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>

Abstract

The purpose of the study — to identify and evaluate the clinical significance of "hidden" disorders of blood oxygenation in smokers with exacerbation of bronchial asthma. **Materials and methods:** spirometry, pulse oximetry, CO-metry of exhaled air. To diagnose "hidden" disorders of blood oxygenation, including "hidden" violations of the spectral characteristics of the level of hemoglobin oxygen saturation, 19 male smokers (middle age $54,6 \pm 2,05$ years) with exacerbation of mixed (68 %) or allergic (32 %) bronchial asthma were examined. **The results:** the accuracy of the clinical assessment of blood oxygenation in smokers increased significantly after the correction of the SpO_2 level to the level of carboxyhemoglobin with the help of a computer program developed by us, which made it possible to diagnose a clinically significant life-threatening exacerbation of this disease in smoking patients with bronchial asthma, since "hidden" respiratory insufficiency was detected in a timely manner.

Key words: tobacco smoking, «hidden» violations of the spectral characteristics of the level of hemoglobin oxygen saturation, respiratory failure

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.06.2022

Accepted for publication on 13.09.2022

For citation: Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Smirnova A.Yu. et al. Diagnosis and Clinical Significance of «Hidden» Spectral Disorders of Blood Oxygenation Among Smokers with Exacerbation of Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 75-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-75-80. EDN: VYASBL

БА — бронхиальная астма, СО — окись углерода, O_2 — кислород, HbCO — карбоксигемоглобин, SpO_2 — транскутанный уровень насыщения гемоглобина кислородом, ППЛ — показатель пачка/лет

Введение

Табакокурение — один из известных экзогенных источников поступления монооксида углерода (СО) в организм человека. Окись углерода вытесняет из связи с гемоглобином кислород (O_2) с образованием карбоксигемоглобина (HbCO), что приводит к многообразным нарушениям кислородотранспортной функции крови, поэтому учёт уровня HbCO у курильщиков, особенно при наличии у них хронической бронхообструктивной патологии, необходим [1-3]. Такой диагностический подход позволяет уточнить и объективизировать оценку нарушений оксигенации крови, в частности, у курильщиков с бронхиальной астмой (БА).

У больных бронхиальной астмой распространённость курения высока. Установлено, что 25-35 % пациентов с бронхиальной астмой активно курят [4, 5]. Табачный дым приводит у части курильщиков с БА к нейтрофильной трансформации воспаления дыхательных путей с более частыми и более тяжёлыми обострениями бронхиальной астмы [6, 7].

Для оценки оксигенации крови во всём мире наиболее широко используется транскутанная двухволновая пульсоксиметрия, проведение которой у курильщиков приводит к диагностической ошибке, поскольку карбоксигемоглобин поглощает инфракрасный свет почти идентично оксигемоглобину. Вследствие этого у курильщиков уровень насыщения гемоглобина кислородом по данным транскутанной двухволновой пульсоксиметрии всегда завышен [8-12].

Современные двухволновые пульсоксиметры позволяют мониторировать оксигенацию крови, и проводить её спектральный анализ с определением процентного соотношения насыщения крови кислородом (SpO_2) в диапазонах 95-100 %, <95 %, 90-94 %, 85-89 % и других [13]. Однако без учёта карбоксигемоглобина

уровни, а также спектральные характеристики насыщения гемоглобина кислородом, всегда искажены. Клиническую значимость указанного искажения подтверждают данные федеральных клинических рекомендаций «Токсическое действие окиси углерода», согласно которым у некурящих лиц уровень HbCO составляет 1-2 %, в то время как у курильщиков он колеблется в пределах от 5 до 10 % со среднесуточной концентрацией HbCO от 5 до 15 % [14].

Достоверная информация о точном уровне и спектральных характеристиках SpO_2 критически важна для диагностики и оценки степени тяжести дыхательной недостаточности, в частности, при жизнеугрожающем обострении бронхиальной астмы. Одним из важнейших диагностических критериев жизнеугрожающего обострения БА является снижение оксигенации крови ниже 92 %.

Цель работы — выявить и оценить клиническое значение «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с обострением бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования

Для диагностики «скрытых» нарушений оксигенации крови, включая «скрытые» нарушения спектральных характеристик SpO_2 , было обследовано 19 курильщиков мужского пола в возрасте $54,6 \pm 2,05$ лет с обострением смешанной ($n=13$; 68 %) или аллергической ($n=6$; 32 %) бронхиальной астмы. Исследование одномоментное, поперечное, у пациентов получено информированное согласие на исследование. Диагноз БА ставился в соответствии с клиническими рекомендациями по бронхиальной астме Минздрава РФ 2021 года [7]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика курильщиков с бронхиальной астмой
Table 1. Clinical characteristics of smokers with bronchial asthma

Признаки/ Signs	Курильщики с бронхиальной астмой/ Smokers with bronchial asthma, n=19
Возраст, лет/ Age, years	52,2±2,69
Мужчины/ Men, %	100
Табакокурение/ Tobacco smoking, %	100
Продолжительность заболевания, лет/ Disease duration, years	27,9±1,45
Продолжительность табакокурения, лет/ Duration of tobacco smoking, years	26,5±2,37
Смешанная БА/ Mixed bronchial asthma, %	68
Аллергическая БА/ Allergic bronchial asthma, %	32
Аллергены/ Allergens, %	100
Вирусная инфекция/ Viral infection, %	15
Крапивница/ Urticaria, %	7,3
Эозинофилия крови и/или мокроты/ Eosinophilia of blood and/or sputum, %	11
Артериальная гипертония/ Arterial hypertension, %	17
Ожирение/ Obesity, %	27
Стенокардия II-III функциональный класс/ Angina pectoris II-III functional class, %	27
Сахарный диабет II типа с целевым уровнем сахара крови/ Type II diabetes mellitus with a target blood sugar level, %	14

У всех пациентов анализировали уровень карбоксигемоглобина с помощью Micro CO-monitor, («Micro Medical», Великобритания) по фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе. HbCO измеряли не ранее, чем через 2 часа после табакокурения.

Jarvis M.J. с соавторами провели исследование оценки точности СО-метрии выдыхаемого воздуха в сопоставлении с данными газовой хроматографии. Результаты подтвердили высокую точность измерения HbCO по измерению FECO — коэффициент корреляции при оценке точности измерения HbCO указанными методами составил 0,98 для «здоровых» курильщиков и 0,92 — для курящих больных с эмфиземой [1].

Оценку вентиляционной способности лёгких проводили на спирометре «Spirodod SpO₂» (Италия).

Для оценки оксигенации крови применяли 15-минутную транскутанную двухволновую пульсоксиметрию

в покое с помощью аппарата «Spirodod SpO₂» (Италия). Анализ насыщения гемоглобина кислородом, включая спектральные характеристики SpO₂, проводили как без учёта, так и с учётом карбоксигемоглобина. Для коррекции результатов мониторингирования оксигенации крови по HbCO применяли разработанную нами «Программу ЭВМ для коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов мониторингирования оксигенации крови при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии» (<https://elibrary.ru/item.asp?id=43888052&ysclid=17ulwur86q612655985>).

Язык программирования и пользовательский интерфейс программы ЭВМ реализованы на языке Java Script с использованием HTML и CSS. Программа предоставляется в виде исходных кодов на условиях лицензии GNU General Public License. Типы реализующей ЭВМ — Intel, ARM, MIPS, версии операционной системы — Windows, Linux, FreeBSD.

Алгоритм применения программы ЭВМ:

1. Мониторирование оксигенации крови с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии.
2. Извлечение массива данных оксигенации крови из кривой SpO₂, зафиксированной «Spirodod SpO₂» и их загрузка в программу ЭВМ.
3. Коррекция данных оксигенации крови на усреднённый уровень HbCO после введения в программу усредненного значения HbCO.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью лицензированной русской версии программы Statistica 13.3. При сравнении показателей применяли тест Манна-Уитни. Данные представлены в виде M±m. Различия анализируемых величин считали статистически значимыми при уровне α-ошибки < 0,05.

Результаты и обсуждение

Среднетяжёлое обострение было выявлено у 5 пациентов (26 %), тяжёлое обострение БА — у 8 пациентов (42 %) и жизнеугрожающее обострение — у 6 пациентов (32 %) по уровню пиковой скорости выдоха и клиническим признакам тяжести обострений БА. При этом ни у кого из обследованных пациентов не наблюдалось клинически значимого снижения SpO₂ ниже 92 % (в случае проведения пульсоксиметрии без последующей коррекции на карбоксигемоглобин).

Основными клиническими проявлениями бронхообструктивной патологии у курильщиков оказались: приступообразный кашель у 5 (27 %), эпизоды затруднённого дыхания у 19 (100 %), одышка при повышенной у 7 (39 %), умеренной у 10 (51 %) физической нагрузке, а также одышка в покое у 2 (10 %) пациентов. Выделение преимущественно слизистой мокроты было выявлено у 4 (19 %) пациентов. Для исключения пневмонии всем пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки.

По уровню показателя пачка/лет (ППЛ) у 5 пациентов с бронхиальной астмой мы выявили категорию «безусловных» (ППЛ > 10, 26 %) и у 10 — категорию

«злостных» (ППЛ>25, 53 %) курильщиков. У 4 пациентов (21 % случаев) курение было менее интенсивным и менее продолжительным (ППЛ≤10). Средний уровень карбоксигемоглобина превысил верхнюю границу нормы (<1,12 %) и составил 2,4±0,17 %. Показатель пачка/лет при этом оказался на уровне 35,1±5,15 за счёт преобладания категории «злостных» курильщиков. Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 11,1±0,40 дней.

У всех обследованных пациентов был выявлен обструктивный тип нарушения функции внешнего дыхания со снижением жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), а также соотношений объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ) и ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ) — табл. 2. Известно, что ЖЕЛ при выраженной обструкции снижается, а уменьшению ФЖЕЛ способствуют воздушные ловушки, возникающие как при табакокурении, так и при обострении БА.

При проведении пульсоксиметрии без последующей коррекции среднего значения насыщения гемоглобина кислородом на карбоксигемоглобин у всех обследованных пациентов сатурация гемоглобина кислородом превысила 92 %. При этом нормальные средние величины SpO₂ (SpO₂mean≥95 %) были обнаружены у 13 (69 %), а умеренно сниженные средние величины (92 %≤SpO₂mean<95 %) — у 6 (31 %) курильщиков с обострением бронхиальной астмы.

Коррекция насыщения гемоглобина по кислороду на HbCO(усреднённое значение окиси углерода в выдыхаемом воздухе, по которому определяли уровень карбоксигемоглобина, представлено ниже в таблице 3) позволила у 9 (48 %) пациентов выявить «скрытые» нарушения оксигенации крови. Распространённость нормальных средних значений оксигенации при этом

снизилась с 69 до 21 %, а распространённость умеренного снижения среднего значения насыщения гемоглобина кислородом возросла с 31 до 53 %. У 5 (26 %) курильщиков было выявлено снижению SpO₂ ниже 92 %, что характерно для жизнеугрожающего обострения БА (рис. 1).

В результате представление о степени тяжести обострения БА у обследованных курильщиков с бронхиальной астмой принципиально изменилось: распространённость среднетяжёлого обострения снизилась с 26 (n=5) до 21 % (n=4), тяжёлого — с 42 (n=8) до 26 % (n=5), а распространённость жизнеугрожающего обострения возросла с 32 (n=6) до 53 % (n=10) — p<0,05 (рис. 2).

Очевидно, что точность клинической оценки оксигенации крови у курильщиков после коррекции уровня SpO₂ на уровень HbCO существенно возросла, что позволило диагностировать у курящих больных клинически значимое жизнеугрожающее обострение бронхиальной астмы за счёт своевременного выявления дыхательной недостаточности.

Коррекция данных мониторингирования оксигенации крови на HbCO позволила, кроме снижения среднего, минимального и максимального значений SpO₂, выявить значительные изменения основных спектров оксигенации крови (табл. 3).

В частности, доля нормальных значений оксигенации крови [95-100 %) снизилась с 79,3 % до 19,2 %. При этом, например, доля сниженных значений [90-95 %) SpO₂ значительно возросла с 20,7 % до 79,3 % в сочетании с уменьшением средних значений оксигенации крови в указанных спектрах оксигенации крови.

Таблица 2. Вентиляционная способность лёгких у курильщиков с бронхиальной астмой
Table 2. Characteristics of lung ventilation in smokers with bronchial asthma

Показатели/ Indicators, (M±m)	Курильщики с бронхиальной астмой/ Smokers with bronchial asthma, n=19
ЖЕЛ, %	54,7±3,97
VC, %	
ФЖЕЛ, %	42,3±3,33
FVC, %	
ОФВ ₁ , %	40,0±3,56
FEV ₁ , %	
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	58,5±5,38
FEV ₁ / VC, %	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	67,9±4,11
FEV ₁ / FVC, %	
СОС ₂₅₋₇₅ , %	32,5±4,33
MEF ₂₅₋₇₅ , %	

Примечание: ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 сек.; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объёмная скорость на уровне выдоха 25-75 % ФЖЕЛ
Note: VC — vital capacity of the lungs; FVC — forced vital capacity of the lungs; FEV₁ — volume of forced exhalation in 1 sec.; MEF₂₅₋₇₅ — middle expiratory flow of 25-75 % FVC

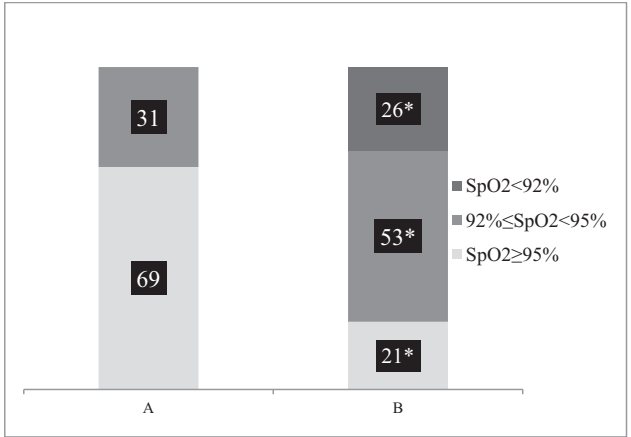
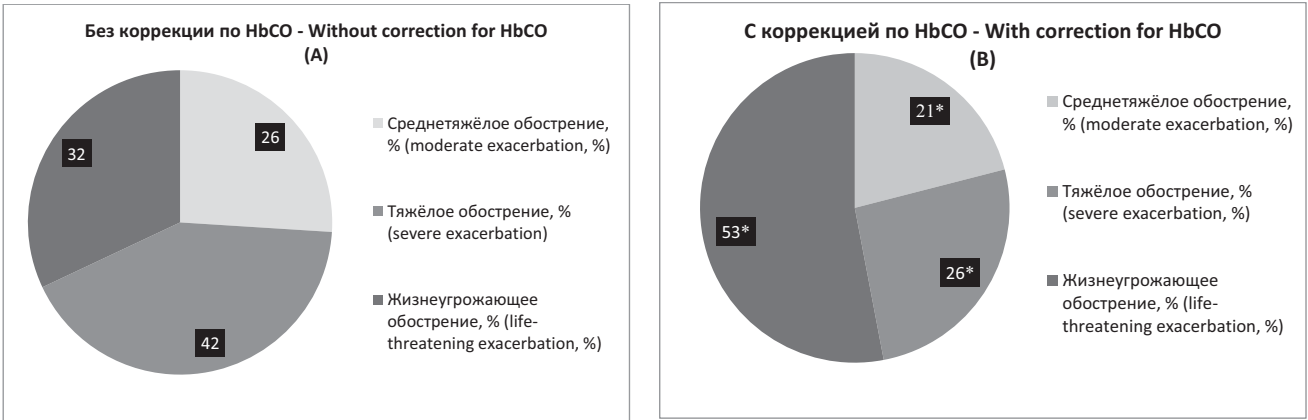


Рисунок 1. Распространённость нормальной (SpO₂≥95 %), умеренно сниженной (92 %≤SpO₂<95 %) и клинически значимой сниженной (SpO₂<92 %) оксигенации крови без коррекции (А) и с коррекцией по карбоксигемоглобину (В)

Примечание: * — вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении показателей
Figure 1. Prevalence of normal (SpO₂≥95 %), moderately reduced (92 %≤SpO₂<95 %) and clinically significant reduced (SpO₂<92 %) blood oxygenation without correction (A) and with correction for carboxyhemoglobin (B)

Note: * — probability of α-error <0,05 when comparing indicators



возникает диагностическая ошибка вследствие сходного поглощения инфракрасного света HbO_2 и HbCO , приводящая к «недооценке» нарушений оксигенации крови и, соответственно, к «недооценке» выраженности дыхательной недостаточности, возникающей у части больных с хронической бронхообструктивной патологией.

Поэтому для своевременного выявления и более точной диагностики дыхательной недостаточности необходимо после проведения двухволновой транскутанной пульсоксиметрии проводить поправку на уровень карбоксигемоглобина. Этим определяется практическая значимость данной работы. Для практической коррекции результатов мониторингирования SpO_2 можно применить, например, разработанную нами программу ЭВМ.

Данная диагностическая тактика важна и для последующего лечения, характер и объём которого во многом зависят от своевременной и более точной оценки дыхательной недостаточности.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Гноевых В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): разработка концепции и дизайна статьи, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Шорохова Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>): набор материала, утверждение финального варианта статьи

Смирнова А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>): редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Gnoevykh V.V. (ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): development of the concept and design, writing, editing of the text and approval of the final version of the article

Shorokhova Yu.A. (ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>): a set of materials, design and approval of the final version of the article

Smirnova A.Yu. (ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>): editing the text of the article and approval of the final version of the article

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): design, editing the text of the article and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

- Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ*. 1980; 281 (16): 484-495. DOI: 10.1136/bmj.281.6238.484.
- West J.B. *Respiratory Physiology: The Essentials* (eighth edition). J.B. West: England. 2013; 150p.
- Фаткуллин К.В., Гильманов А.Ж., Костюков Д.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбокси- и метгемоглобина в крови. *Практическая медицина*. 2014; 3(14): 17-21.
- Fatkullin K.V., Gilmanov A.Zh., Kostyukov D.V. Clinical significance and modern methodological aspects of determining the level of carboxy- and methemoglobin in the blood. *Practical medicine*. 2014; 3(14): 17-21. [In Russian].
- Cerveri I. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 2(158): 75-183. DOI: 10.1159/000330900.
- Титова О., Козырев А., Суховская О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. *Врач*. 2013; (6): 85-87.
- Titova O., Kozyrev A., Sukhovskaya O. The influence of various risk factors on the course and prognosis of bronchial asthma. *Doctor*. 2013; (6): 85-87. [In Russian].
- Global Initiative for Asthma, GINA. 2022, 225p [Electronic resource]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (date of the application: 05.09.2022).
- Клинические рекомендации по бронхиальной астме Минздрава РФ. 2021; 85 с. [Электронный ресурс] URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21J45J46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084 (дата обращения 05.09.2022).
- Clinical recommendations on bronchial asthma recommendations from the Ministry of Health. 2021; 85 p. [Electronic resource] URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21J45J46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084 (дата обращения 05.09.2022). [In Russian].
- Barker S.J., Tremper K.K. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximeter signal detection. *Anesthesiology*. 1987; (67): 599-603. DOI: 10.1097/0000542-198705000-00014.
- Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. 2009; 23 с. [Электронный ресурс] URL: <https://mayak.help/wp-content/uploads/2016/05/WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian.pdf> (дата обращения: 24.01.2022).
- WHO Guidelines on pulse oximetry. 2009; 23 p. [Electronic resource] URL: <https://mayak.help/wp-content/uploads/2016/05/WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian.pdf> (date of the application: 24.01.2021) [In Russian].
- Wilson Iain. Pulse oximetry — Part 1/I. Wilson. *Anaesthesia Tutorial Of The Week* 123, -2nd March. 2009: 1-7p.
- Buckley R.G., Aks S.E., Eshom J.L. et al. The pulse oximetry gap in carbon monoxide intoxication. *Ann Emerg Med*. 1994; (24): 252-255.
- Gorge A. Guzman. Carbon Monoxide Poisoning. *Critical Care Clinics*. 2012; 28(4): 537-548.
- Бузунов Р.В., Иванова И.Л., Кононов Ю.Л. и др. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне. *Ижевск*, 2013; 40 с.
- Buzunov R.V., Ivanova I.L., Kononov Yu.L. et al. Computer pulse oximetry in the diagnosis of breathing disorders during sleep. *Izhevsk*, 2013; 40 p. [In Russian].
- Клинические рекомендации ассоциации клинических токсикологов «Токсическое действие окиси углерода. Токсическое действие других газов, дымов и паров». 2020; 40 с. [Электронный ресурс] URL: http://www.toxicology.ru/docs/rek/09_26112020.pdf (дата обращения 20.07.2022).
- Clinical recommendations of the association of clinical toxicologists "Toxic effect of carbon monoxide. Toxic effects of other gases, fumes and vapours". 2020; 40 p. [Electronic resource] URL: http://www.toxicology.ru/docs/rek/09_26112020.pdf (date of the application: 20.07.2022) [In Russian].

