

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

2024 год

Архивъ
• Внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 14

№ 1



Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» с глубоким прискорбием сообщает, что 7 февраля 2024 г. ушёл из жизни доктор медицинских наук, профессор Леонид Иванович Дворецкий. Известие о его смерти пришло в редакцию при сдаче номера в печать.

Л.И. Дворецкий родился 19 июня 1940 года в Москве. В 1964 г. окончил Первый Московский ордена Ленина медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем аспирантуру. Темой его кандидатской диссертации, выполненной под руководством академика РАН А.И. Воробьева, стала разработка метода биологической дозиметрии с помощью цитогенетического анализа клеток костного мозга.

С этого времени его жизнь была неразрывно связана с Первым медицинским. Он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В 1989 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Нарушения местной защиты при хронических неспецифических заболеваниях легких».

Л.И. Дворецкий был автором большого количества научных работ: монографий, клинических рекомендаций и руководств, научных статей. Под его руководством было защищено более 20 кандидатских и докторских диссертаций. За большой вклад в развитие медицинского образования в 2008 г. Леониду Ивановичу было присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

Смыслообразующим делом его профессиональной карьеры стало обучение молодых специалистов искусству врачевания. Он был Учителем с большой буквы. Источником саморазвития в профессии для него была человечность. У него было редкое качество — любить людей, помогать им, отдавая все свои знания и умения.

Леонид Иванович был прекрасным интернистом. Складывалось впечатление, что нет области медицины, которая бы его не интересовала: гематология, кардиология, пульмонология, фтизиатрия, клиническая фармакология, нефрология, гериатрия, проблемы орфанных заболеваний...

Леонид Иванович в сложных клинических случаях никогда не прибегал к шаблонному решению медицинской задачи, он всегда действовал творчески, сплетая нити симптомов, анамнеза, данных обследования и терапии. А как он читал лекции, проводил семинары и виртуальные консилиумы, выступал на конференциях! Он вкладывал в это свою душу, хотел передать ученикам весь свой опыт и знания.

В 2015 году Леонид Иванович Дворецкий вошел в состав редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Его педагогический талант и опыт клинициста в полной мере проявлялись в работе с рукописями. Леонида Ивановича отличало неизменно внимательное и доброжелательное отношение к статье, стремление помочь автору улучшить её и довести до публикации.

В журнале Л.И. Дворецкий выступал не только как рецензент, но и как автор. Отличительным признаком его статей была не только глубокая научная проработка материала и порой нестандартный взгляд на проблему, но и великолепный литературный язык. Леонид Иванович неоднократно выступал на образовательных мероприятиях, проводимых журналом в рамках циклов «Школа Терапевта».

Редакция журнала выражает глубокие соболезнования родным Леонида Ивановича, его коллегам и ученикам.

Лучшей памятью о нем будет не просто навсегда сохранить его в своем сердце, а явиться как бы продолжением его врачебной и педагогической деятельности, основанной на желании увидеть за болезнью человека, видеть и слышать больше, чем говорят инструментальные исследования и передать это умение другим.

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, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Батутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)

Воронкова Кира Владимировна — 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)

Заугольникова 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, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)

Малаявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнестович — 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)

Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Стациенко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолГМУ (Волгоград, Россия)

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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., доцент, 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, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (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)

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, НМИЦ 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



ФЕВРАЛЬ 2024 (№ 1(75))

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б

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 18Б

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 01.02.2024 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: 10.20514/2226-6704-2024-1

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)

Zhanna E. Belya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimova (Moscow, Russia)

Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)

Kira V. Voronkova — 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., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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 IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Elia Yu. Solov'yeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, 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. Chesnitskova — 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

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)

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., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (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.

Архивъ
• ВНУТРЕННЕЙ •
МЕДИЦИНЫ

THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
FEBRUARY 2024 (№ 1(75))

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 01.02.2024

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: 10.20514/2226-6704-2024-1

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Е.В. Резник, М.А. Батов, Т.В. Апарина, О.В. Ким,
М.Х. Шурдумова, Л.М. Михалева, А.П. Смирнов,
Г.Н. Голухов

Лейкемоидная реакция у пациента старческого возраста с инфекционным эндокардитом
аортального клапана и аденокарциномой поджелудочной железы 5

А.М. Губарева, С.В. Федосенко, Д.А. Винокурова,
С.В. Нестрович, Е.С. Куликов, Д.В. Полякова,
Е.А. Старовойтова

Эффективность меполизумаба в лечении тяжелой астмы со смешанным гранулоцитарным
паттерном воспаления дыхательных путей (описание клинических случаев) 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.Ю. Ильченко, С.А. Парфенов, И.Е. Тумаев

Клинико-экономическая эффективность препарата Ремаксол в лечении алкогольного
гепатита в реальной практике 23

Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, Е.А. Синельник,
Д.И. Закусилов

Факторы риска структурной перестройки микроциркуляторного русла почек у пациентов
с гломерулонефритом и артериальной гипертензией 30

Е.О. Налесник, А.Н. Репин

Частота и прогностическое значение острого перипроцедурного повреждения миокарда
при плановых чрескожных коронарных вмешательствах 38

Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Е.А. Хорошилова,
Д.В. Подчиненова, Я.Л. Якимова

Предиктивная диагностика факторов риска развития саркопении у пожилых пациентов
с сахарным диабетом 2 типа 52

А.М. Карабанова, Е.Н. Романова

Влияние уровня витамина D и полиморфизма гена его рецептора (BsmI, FokI) на тяжесть
COVID-19-ассоциированного поражения легких 63

М.Д. Рудой

Распространенность синдрома раннего сосудистого старения у мужчин, работающих
в условиях воздействия шума 72

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

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

CONTENT

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*E.V. Reznik, M.A. Batov, T.V. Aparina, O.V. Kim,
M.Kh. Shurdumova, L.M. Mikhaleva, A.P. Smirnov,
G.N. Golukhov*

- Leukemoid Reaction in an Elderly Patient with Aortic Valve Infective Endocarditis a
nd Pancreatic Adenocarcinoma 5

*A.M. Gubareva, S.V. Fedosenko, D.A. Vinokurova,
S.V. Nesterovich, E.S. Kulikov, D.V. Polyakova,
E.A. Starovoitova*

- Efficacy of Mepolizumab in the Treatment of Severe Asthma with a Mixed Granulocytic Pattern
of Airway Inflammation (Case Report) 15

ORIGINAL ARTICLE

L.Yu. Il'chenko, S.A. Parfenov, I.Ye. Tumayev

- Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol
of Alcohol Hepatitis 23

*E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin, E.A. Sinevnik,
D.I. Zakusilov*

- Factor Analysis for Predicting the Structural Reorganization of the Microvasculature
of the Kidneys in Patients with Glomerulonephritis and Arterial Hypertension 30

E.O. Nalesnik, A.N. Repin

- Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective
Percutaneous Coronary Interventions 38

*Y.G. Samoilova, M.V. Matveeva, E.A. Khoroshunova,
D.V. Podchinenova, Ya.L. Yakimova*

- Predictive Diagnostics of Risk Factors for the Development of Sarcopenia in Early Patients
with Type 2 Diabetes 52

A.M. Karachenova, E.N. Romanova

- Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (BsmI, FokI) and its Concentration
on the Severity of Covid-Associated Lung Damage 63

M.D. Rudoi

- Prevalence of Early Vascular Aging Syndrome in Men Working Under Noise Exposure 72

SINCE 2024, 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 (2023):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14
 УДК [[616.126-022.6-06:616.155.391]+616.37-006.6]-053.9
 EDN: ADHFWJ



**Е.В. Резник^{1,2}, М.А. Батов*³, Т.В. Апарина¹, О.В. Ким¹,
 М.Х. Шурдумова^{1,2}, Л.М. Михалева^{2,4}, А.П. Смирнов^{1,5},
 Г.Н. Голухов²**

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³— Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, Москва, Россия

⁴— Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

⁵— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**E.V. Reznik^{1,2}, M.A. Batov*³, T.V. Aparina¹, O.V. Kim¹,
 M.Kh. Shurdumova, L.M. Mikhaleva^{2,4}, A.P. Smirnov^{1,5},
 G.N. Golukhov²**

¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²— Academician G.M. Savelyeva City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

³— P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — National Medical Research Radiological Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴— Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

⁵— City Polyclinic № 212, Moscow, Russia

Leukemoid Reaction in an Elderly Patient with Aortic Valve Infective Endocarditis and Pancreatic Adenocarcinoma

Резюме

Лейкемоидная реакция (ЛР), связанная с солидными опухолями, документируется на протяжении многих десятилетий, и часто ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания. Вместе с тем, дифференциальная диагностика ЛР представляет значительные трудности при наличии у пациента нескольких потенциальных этиологических факторов, каждый из которых по отдельности может быть причиной ЛР, или, напротив, приводить к системной реакции организма в рамках общего патогенетического сценария.

*Контакты: Максим Александрович Батов, e-mail: md.batov@gmail.com

*Contacts: Maxim A. Batov, e-mail: md.batov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки старческого возраста, госпитализированной в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с впервые развившейся слабостью в правых конечностях. При клинико-лабораторно-инструментальном обследовании подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне нарастания в течение 5 суток лейкоцитоза до 60 тыс. клеток/мкл со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и декомпенсацией состояния пациентки с последующим летальным исходом, несмотря на проводимую терапию.

При аутопсии выявлена низкодифференцированная аденокарцинома хвоста поджелудочной железы с множественным метастатическим поражением региональных лимфатических узлов и печени, а также конкурирующее заболевание — острый инфекционный эндокардит аортального клапана, явившийся причиной развития сепсиса по типу септикопиемии и тромбоэмболии как по большому кругу кровообращения с наличием ишемического инфаркта головного мозга, инфарктов селезенки, так и по малому кругу с развитием тромбоэмболий в правых сегментарных ветвях легочной артерии. Учитывая распространенный характер рака поджелудочной железы и отсутствие прямых данных за активный инфекционный процесс на этапе первичной диагностики, более вероятен паранеопластический характер ЛР, однако инфекционный эндокардит и сопутствующая патология могли также внести свой вклад в развитие ЛР.

Ключевые слова: лейкемоидная реакция, острый инфекционный эндокардит, аортальный клапан, аденокарцинома поджелудочной железы, паранеопластический синдром

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 15.10.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Батов М.А., Апарина Т.В. и др. ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 5-14. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14. EDN: ADHFWJ

Abstract

Leukemoid reaction (LR) associated with solid tumors has been documented for many decades. LR is often associated with an unfavorable prognosis and aggressive course of the disease. However, the differential diagnosis of LR is of significant difficulty when a patient has several potential etiological factors, each of them individually may cause LR or, on the contrary, lead to a systemic reaction of the body within a single pathogenetic chain.

We present a clinical observation of an elderly patient admitted to the intensive care unit due to the first-time encountered weakness in the right extremities. Clinical and instrumental examination revealed an acute cerebral ischemia with leukocytosis increase up to 60.000 cells/ μ L with leukocyte formula left shift and subsequent patient decompensation with lethal outcome, despite the intensive treatment.

Autopsy revealed a low-differentiated adenocarcinoma of the pancreatic tail with multiple metastatic lesions in regional lymph nodes and liver, as well as a competing disease — acute infective endocarditis of the aortic valve, which was the cause of sepsis development with septicemia type and thromboembolism both in the great circulation circle with the presence of ischemic cerebral infarction, spleen infarcts, and in the small circle with the development of thromboembolism in the right segmental branches of the pulmonary artery. Given the advanced stage of pancreatic cancer and lack of direct evidence of sepsis at primary diagnosis, paraneoplastic nature of LR is more likely, but infective endocarditis and concomitant pathology also may have contributed to the development of LR.

Key words: leukemoid reaction, acute infective endocarditis, aortic valve, pancreatic adenocarcinoma, paraneoplastic syndrome

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.10.2023

Accepted for publication on 08.12.2023

For citation: Резник Е.В., Батов М.А., Апарина Т.В. и др. Leukemoid Reaction in an Elderly Patient with Aortic Valve Infective Endocarditis and Pancreatic Adenocarcinoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 5-14. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14. EDN: ADHFWJ

Г-КСФ — гранулоцитарно колониестимулирующий фактор, УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ — компьютерная томография, ЛР — лейкемоидная реакция, ЭхоКГ — эхокардиография



Введение

Лейкемоидная реакция (ЛР) характеризуется стойким лейкоцитозом свыше 50 тыс. клеток/мкл в отсутствии поражения костного мозга при исключении острого или хронического миелолейкоза. Относительное содержание незрелых форм при ЛР незначительное или умеренное, миелоциты редко превышают 5-15 %, бласты практически отсутствуют, в то время как при лейкозе содержание этих клеток высокое. Для ЛР не

характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, в связи с чем при ЛР не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера [1].

Выделяют 4 типа ЛР. Первый тип — миелоидные реакции, среди которых чаще всего встречаются нейтрофильные реакции с нейтрофильным лейкоцитозом выше $9 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до метамиелоцитов и миелоцитов;

промиелоцитарные реакции с большим количеством промиелоцитов с обильной зернистостью; эозинофильные реакции, если абсолютное число эозинофильных лейкоцитов в крови превышает $0,45 \times 10^9/\text{л}$ и реакции двух и трех ростков миелопоэза, которые проявляются нейтрофильным лейкоцитозом (или лейкопенией), гипертромбоцитозом (или тромбоцитопенией) и нормобластозом (нормоцитозом) в периферической крови. Второй тип ЛР — лимфоцитарная реакция, которая представляет собой вторичный реактивный лимфоцитоз с увеличение абсолютного количества лимфоцитов больше $4 \times 10^9/\text{л}$. Третий тип представлен моноцитарно-макрофагальной реакцией крови, сопровождающейся увеличением количества моноцитов в периферической крови более $0,8 \times 10^9/\text{л}$ на фоне инфекционных, грибковых, риккетсиозных и протозойных заболеваний. Четвертый тип представляет собой псевдобластную ЛР, которая характеризуется наличием в крови и костном мозге значительного количества клеток с гомогенным ядром, единичными нуклеолами, голубой узкой цитоплазмой, не содержащей зернистости, которые ошибочно принимаются заblastные клетки [1, 2].

ЛР не является самостоятельной патологией и несет вторичный характер, зачастую с объективной взаимосвязью с основным заболеванием. Основными причинами ЛР могут становиться тяжелые инфекции, интоксикация различной природы, массивное кровотечение или тромбозы, и значительно реже солидные злокачественные новообразования в рамках парапластического синдрома [3, 4]. Несмотря на относительную редкость, парапластическая ЛР является хорошо описанным явлением для ряда солидных злокачественных новообразований, в частности для рака легкого, почечно-клеточного рака и рака поджелудочной железы [4].

Окончательный патогенез парапластической ЛР остается неясным ввиду недостаточного материала для детального изучения, однако данные отдельных публикаций указывают на секрецию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в случае присутствия цитокин-продуцирующей опухоли. Г-КСФ является гликопротеином естественного происхождения, который стимулирует пролиферацию и созревание прогениторных клеток костного мозга в полностью дифференцированные нейтрофилы. В норме Г-КСФ вырабатывается эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами. У пациентов с парапластической ЛР Г-КСФ секretируется непосредственно опухолевыми клетками и приводит к цитокин-опосредованному лейкоцитозу [5].

Исходы пациентов из серии случаев парапластической ЛР при солидных опухолях различной локализации указывают, что ЛР является прогностически неблагоприятным фактором. Так, в ретроспективном исследовании Granger et al. (2009) 76 % пациентов с парапластической ЛР умерли в течение 12 недель, что согласуется с отдельными опубликованными клиническими наблюдениями, описывающими преимущественно неблагоприятные исходы у таких пациентов [6, 7].

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки старческого возраста с метастатическим раком поджелудочной железы, острым инфекционным эндо-кардитом аортального клапана с развитием сепсиса по типу септикопиемии и тробоэмболии, явившейся причиной кардиоэмбологического инсульта, инфарктов селезенки и выраженной ЛР.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 83 лет, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с жалобами на впервые появившуюся выраженную слабость в правых конечностях. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа.

При осмотре состояние тяжелое, контакт ограничен в связи с когнитивными расстройствами, кожный покров бледно-розовой окраски, теплый, отеков нет. Температура тела — $37,6^{\circ}\text{C}$, индекс массы тела — $24 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Дыхание ровное, ритмичное, экскурсия грудной клетки симметричная, частота дыхательных движений 19 в минуту. Сатурация — 93 % на атмосферном воздухе. При аусcultации грудной клетки выявлено жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, без побочных дыхательных шумов.

Тоны сердца приглушенны, ритм правильный, частота сердечных сокращений 87 в минуту, артериальное давление $170/85 \text{ мм рт. ст.}$ Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Язык сухой, обложен налетом коричневого цвета. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный в поясничной области с обеих сторон.

При оценке неврологического статуса: уровень сознания — оглушение, сенсомоторная афазия, менингеальная симптоматика отсутствует. Зрачки симметричны, фотопререкции сохранены. Глазные яблоки отклонены влево, парез взора вправо. Сглажена правая носогубная складка. Нистагма нет, глотание сохранено, язык по средней линии. Умеренная дизартрия. Тетрапарез: справа со снижением силы до 2 баллов в ноге, плегии — в руке; слева — до 3 баллов в ноге, 1 балл в руке. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Расстройства чувствительности и координации не верифицированы по тяжести состояния пациентки. По шкале NIHSS (Шкала определения тяжести ишемического инсульта Национального института здоровья США) — 20 баллов.

За время нахождения в стационаре отмечено нарастание лейкоцитоза на фоне развития тромбоцитопении до $70 \times 10^9/\text{л}$ и гипохромной нормоцитарной анемии со снижением гемоглобина крови до 93 г/л (рис. 1). Максимальный зафиксированный уровень нейтрофильного лейкоцитоза составил $60,86 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением относительного числа палочкоядерных нейтрофилов до 94,5 % и сдвигом лейкоцитарной

формулы влево до прометамиелоцитов, метамиелоцитов, а также появлением до 1% миелобластов в периферической крови (табл. 1). Уровень прокальцитонина в крови — 1,48 нг/мл.

По данным биохимического анализа крови отмечались гипергликемия до 14,9 ммоль/л, билирубинемия до 24,6 мкмоль/л, повышение уровня щелочной фосфатазы и незначительное повышение уровня аспартатаминотрансферазы (табл. 2). Уровень тропонина при поступлении — 50,7 нг/мл.

По данным коагулограммы — без клинически значимых отклонений.

В клиническом анализе мочи отмечалась выраженная протеинурия — белок 6,0 г/л, глюкозурия — 28,0 ммоль/л, эритроцитурия — 25 — 30 в поле зрения, бактериурия.

При исследовании спинномозговой жидкости: цвет бледно-желтый, ксантохромия ликвора 1+, прозрачность ликвора полная, цитоз 81/3, белок ликвора 0,645 г/л, лимфоциты 3, нейтрофилы 78, глюкоза ликвора 9,6 ммоль/л.

По данным электрокардиографии при поступлении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений

72 в минуту, отклонение электрической оси влево, признаки крупноочаговых рубцовых изменений миокарда нижней стенки левого желудочка (рис. 2).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов, кальцинаты на створках аортального и митрального клапанов, незначительное расширение левого предсердия до 4,2 см, гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка — 1,2 см, толщина межжелудочковой перегородки — 1,3 см). Отмечалось отсутствие должного систолического утолщения передней, перегородочной стенок на уровне верхушечного сегмента, верхушки левого желудочка. Глобальная сократимость незначительно снижена, фракция выброса левого желудочка — 50% по Симпсону. При доплерографии митральная регургитация I степени, аортальная регургитация I степени, триkuspidальная регургитация II степени. Перикард без особенностей. Незначительная легочная гипертензия — увеличение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт. ст. Обращало на себя внимание, что при проведении ЭхоКГ при поступлении признаков вегетации клапанов не выявлено.

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой за период госпитализации

Показатель	07.01	08.01	09.01	10.01	11.01	Референс	Ед. изм.
Эритроциты, RBC	4,65	4,51	3,31	3,34	3,34	4,2-5,6	10 ¹² /л
Гемоглобин, HGB	130	131	92	94	93	131-172	г/л
Гематокрит, HCT	41,2	41,3	29,1	29,4	29,3	39-50	%
Средний объем эритроцита, MCV	88	91,5	88	88	92,2	80-100	мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH	28	29	27,7	28,2	29,2	27-35	пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCHC	316	317	315	320	317	320-360	г/л
Распределение эритроцитов по объему, RDW	13	-	15	17	-	11-14,8	%
Количество тромбоцитов, PLT	151	131	89	78	70	150-400	10 ⁹ /л
Средний объем тромбоцитов, MPV	10	10,1	11	11	14,2	6-11	мкм ³
Тромбокрит, PCT	0,151	-	0,093	0,088	-	0,1-1	%
Распределение тромбоцитов по объему, PDW	13	-	15	17	-	12-18	%
Лейкоциты	18,4	15,18	22,1	53,4	60,86	4-9	10⁹/л
Миелоциты	-	-	-	-	17	0	%
Метамиелоциты	-	-	-	-	2	0	%
Миелобlastы	-	-	-	-	1	0	%
Промиелоциты	-	-	-	-	1	0	%
Нейтрофилы сегментоядерные,	-	88	-	-	80 43	47-72	%
Нейтрофилы палочкоядерные,	-	88,7	-	-	94,5	1-6	%
Лимфоциты	-	6,6	-	-	5	19-37	%
Моноциты	-	4,7	-	-	2	3-11	%
Эозинофилы	-	0,1	-	-	0	0,5-5	%
Базофилы	-	0,1	-	-	0,6	0-1	%
Нейтрофилы, абс. Число	-	14	-	-	57	2,04-5,8	10⁹/л
Лимфоциты, абс. Число	-	6	-	-	5	1,2-3,0	10 ⁹ /л
Моноциты, абс. Число	-	4	-	-	2	0,09-0,6	10 ⁹ /л
Эозинофилы, абс. число	-	0,02	-	-	0,02	0,02-0,3	10 ⁹ /л
Базофилы, абс. Число	-	0,01	-	-	0,38	0,0-0,065	10 ⁹ /л

Table 1. Dynamics of complete blood count with differential during the period of hospitalization

Parameter	07.01	08.01	09.01	10.01	11.01	Reference	Units
Erythrocytes, RBC	4,65	4,51	3,31	3,34	3,34	4,2-5,6	10 ¹² /L
Hemoglobin, HGB	130	131	92	94	93	131-172	g/L
Hematocrit, HCT	41,2	41,3	29,1	29,4	29,3	39-50	%
Mean corpuscular volume, MCV	88	91,5	88	88	92,2	80-100	μm ³
Mean corpuscular hemoglobin, MCH	28	29	27,7	28,2	29,2	27-35	pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC	316	317	315	320	317	320-360	g/L
Red cell distribution, RDW	13	-	15	17	-	11-14,8	%
Platelets, PLT	151	131	89	78	70	150-400	10 ⁹ /L
Mean platelet volume, MPV	10	10,1	11	11	14,2	6-11	μm ³
Plateletcrit, PCT	0,151	-	0,093	0,088	-	0,1-1	%
Platelet distribution width, PDW	13	-	15	17	-	12-18	%
Leucocytes	18,4	15,18	22,1	53,4	60,86	4-9	10 ⁹ /L
Myelocytes	-	-	-	-	17	0	%
Metamyelocytes	-	-	-	-	2	0	%
Myeloblasts	-	-	-	-	1	0	%
Promyelocytes	-	-	-	-	1	0	%
Segmented Neutrophils	-	88	-	-	80,43	47-72	%
Band Neutrophils	-	88,7	-	-	94,5	1-6	%
Lymphocytes	-	6,6	-	-	5	19-37	%
Monocytes	-	4,7	-	-	2	3-11	%
Eosinophils	-	0,1	-	-	0	0,5-5	%
Basophils	-	0,1	-	-	0,6	0-1	%
Neutrophils, ANC	-	14	-	-	57	2,04-5,8	10 ⁹ /L
Lymphocytes, ANC	-	6	-	-	5	1,2-3,0	10 ⁹ /L
Monocytes, ANC	-	4	-	-	2	0,09-0,6	10 ⁹ /L
Eosinophils, ANC	-	0,02	-	-	0,02	0,02-0,3	10 ⁹ /L
Basophils, ANC	-	0,01	-	-	0,38	0,0-0,065	10 ⁹ /L

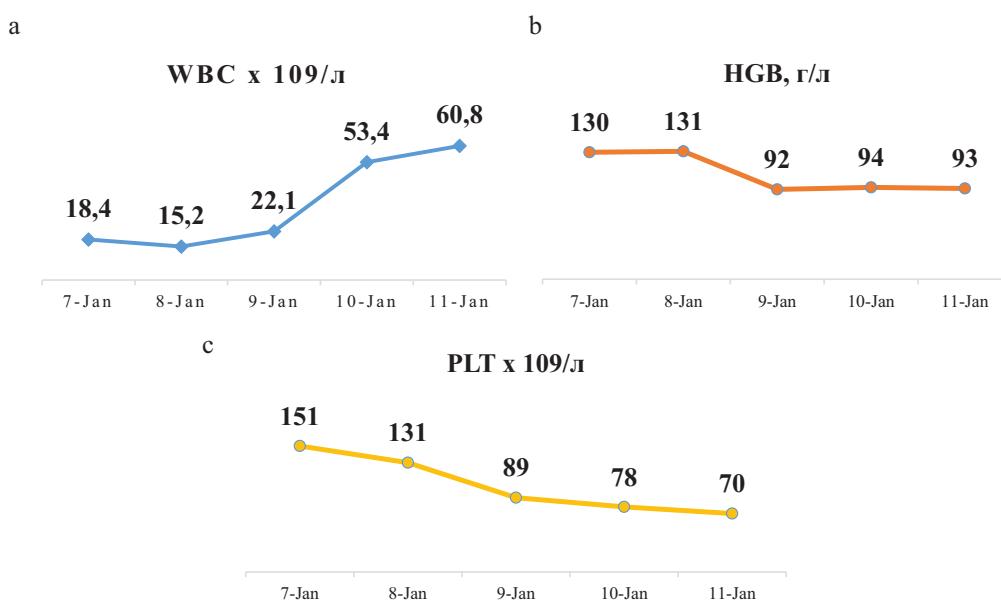


Рисунок 1. Динамика показателей клинического анализа крови: а — лейкоциты; б — тромбоциты; в — гемоглобин; WBC — лейкоциты, HGB — гемоглобин, PLT — тромбоциты

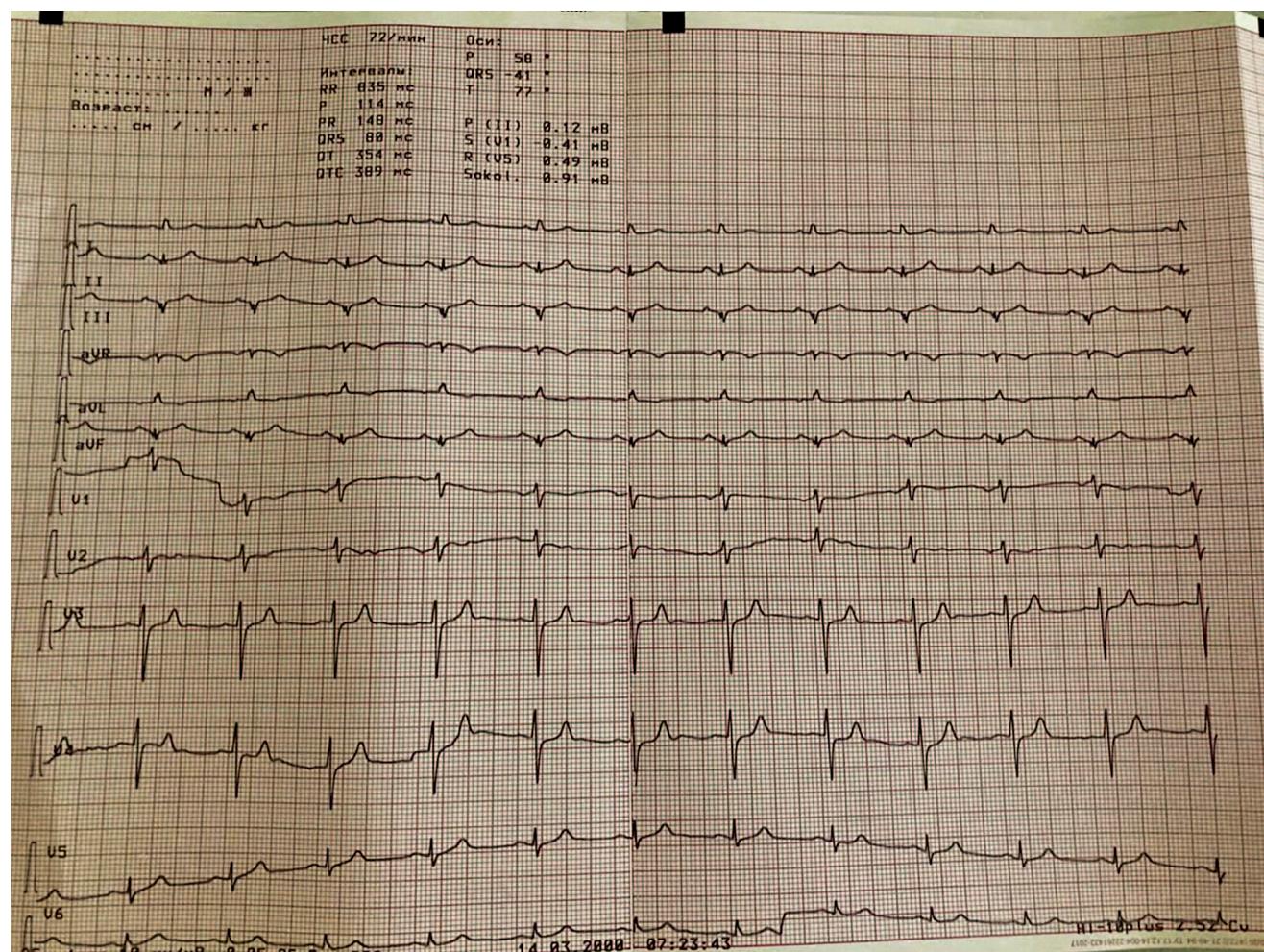
Figure 1. Complete blood count dynamics: a — leukocytes; b — platelets; c — hemoglobin; WBC — white blood count, HGD — hemoglobin, PLT — platelets.

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови за период госпитализации

Показатель	07.01	08.01	Референс	Ед. изм.
Белок общий	68	65,5	66-83	г/л
Альбумин	-	31,1	35-52	г/л
Билирубин общий	23,6	24,6	5-21	мкмоль/л
Билирубин прямой	8,3	8	0-4,4	мкмоль/л
Билирубин непрямой	15,3	16,6	0-16,6	мкмоль/л
Холестерин	6,2	6,46	0-5,20	ммоль/л
Мочевина	9,7	10,8	2,8-7,2	ммоль/л
Креатинин	82,5	77,5	74-110	мкмоль/л
Глюкоза крови	14,9	14,1	4,1-5,9	ммоль/л
Калий	3,82	4,2	3,5-5,1	ммоль/л
Натрий	137,6	139	135-145	ммоль/л
Хлор	97,5	98	98-107	ммоль/л
Аспартатамино-трансфераза	46,8	48,8	11-36	Ед/л
Аланинамино-трансфераза	23,9	21,7	10-37	Ед/л
Креатинфосфоркиназа	116,5	115,5	26-145	Ед/л
Щелочная фосфатаза	515	453	30-120	Ед/л

Table 2. Dynamics of the biochemical blood test during the period of hospitalization

Parameter	07.01	08.01	Reference	Units
Total protein	68	65,5	66-83	g/L
Albumin	-	31,1	35-52	g/L
Total bilirubin	23,6	24,6	5-21	μmol/L
Direct bilirubin	8,3	8	0-4,4	μmol/L
Bilirubin indirect	15,3	16,6	0-16,6	μmol/L
Cholesterol	6,2	6,46	0-5,20	μmol/L
Urea	9,7	10,8	2,8-7,2	μmol/L
Creatinine	82,5	77,5	74-110	μmol/L
Blood glucose	14,9	14,1	4,1-5,9	mmol/L
Potassium	3,82	4,2	3,5-5,1	mmol/L
Sodium	137,6	139	135-145	mmol/L
Chlorine	97,5	98	98-107	mmol/L
Aspartate aminotransferase	46,8	48,8	11-36	U/L
Alanine aminotransferase	23,9	21,7	10-37	U/L
Creatine phosphokinase	116,5	115,5	26-145	U/L
Alkaline phosphatase	515	453	30-120	U/L

**Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки Е., 83 года при поступлении**
Figure 2. Electrocardiogram of patient E., 83 years old at admission

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сосудов шеи выявлены признаки атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий, признаки гемодинамически незначимых стенозов справа и слева в бифуркации общей сонной артерии до 30 %, а также патологическая извитость внутренней сонной артерии и подключичной артерии слева без гемодинамических нарушений.

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга при поступлении в первые сутки заболевания выявлен атеросклероз интракраниальных артерий, постинсультная трансформация в правом полушарии и правой доле мозжечка. При КТ головного мозга в динамике через двое суток выявлена картина нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии и левой задней мозговой артерии на фоне прежних изменений.

По данным КТ органов грудной клетки при поступлении — умеренно выраженные гипостатические изменения по задне-базальным поверхностям легких. При повторной КТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. При последующем микробиологическом исследовании крови выявлен рост *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

При УЗИ органов брюшной полости на фоне гепатомегалии в обеих долях печени определяются множественные объемные образования до 26 мм с нечетким контуром, вероятно, участки метастазирования или абсцедирования, диффузные изменения поджелудочной железы, застойный желчный пузырь.

При УЗИ вен нижних конечностей получены данные за тромбоз большой подкожной вены правой нижней конечности, варикозную трансформацию притоков ствола большой подкожной вены нижних конечностей.

На основании полученных клинико-инструментальных данных был сформулирован заключительный клинический диагноз: *Основное заболевание. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии и левой задней мозговой артерии, неуточненный патогенетический вариант.*

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая АГ. Дислипидемия. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1c гемоглобина <7,0 %, очень высокий риск (риск 4).

Осложнения основного заболевания: Отек головного мозга. Дислокационный синдром. Тромбоз большой подкожной вены правой нижней конечности. Тромбоэмболия легочной артерии. Двусторонняя внебольничная полисегментарная пневмония, тяжелого течения. Дыхательная недостаточность III степени. Сепсис. Абсцессы печени, цитолитический синдром, холестатический синдром, синдром печеночно-клеточной недостаточности. Инфаркт миокарда 2-го типа. Отек легких Killip III. Синдром полиорганной недостаточности. Гипохромная анемия. Тромбоцитопения.

В стационаре проводилась активная антибактериальная (цефоперазон-сульбактам), антикоагулянтная (надропарин кальция), дезинтоксикационная терапия,

коррекция водно-электролитных нарушений и другая симптоматическая терапия (стенофундин, меглюмина натрия сукцинат). В связи с выраженным нарастанием лейкоцитоза, появлением бластов в периферической крови, консультирована гематологом, рекомендовано рассмотреть возможность проведения стернальной пункции для уточнения природы ЛР. Однако, несмотря на проводимую терапию до выполнения данного исследования, через 5 суток от начала госпитализации зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия — без эффекта, констатирована биологическая смерть.

При аутопсии головного мозга обнаружен очаг размягчения в теменно-височно-затылочной области левого полушария головного мозга. В области подкорковых ядер выявлены кисты с бурыми стенками диаметром 0,1 — 0,2 см, в области коры правой гемисфера мозжечка визуализируется киста с желтовато-коричневыми стенками диаметром 1,5 см. В гистологическом препарате ткань мозжечка с выраженным периваскулярным и перицеллюлярным отеком, участком некроза в коре с выраженной плазмоцитарно-макрофагальной реакцией.

При исследовании поджелудочной железы: ткань органа плотно-эластичной консистенции, размерами 14,0×3,0×2,0 см. В области головки поджелудочной железы имеются разрастания серо-розового цвета дольчатого вида с кровоизлияниями, в области хвоста — плотной белесовато-серой ткани общими размерами 4×3×4,5 см, врастаящие в окружающую парапанкреатическую клетчатку и в область ворот селезенки с кровоизлияниями, а также наличием в пульпе селезенки массой 200,0 г участков желтоватого цвета с четкими границами и кровоизлияниями размерами до 3,0×4,0×0,7 см. В селезеночной вене — тромб темновишневого цвета (рис. 3).

Гистологическое исследование фрагмента селезенки: выраженный гиалиноз стенок артерий и вен, обширные кровоизлияния и некроз — инфаркт.

Печень коричнево-желтоватого цвета с мускатным рисунком строения и округлыми образованиями в паренхиме диаметром 0,5 — 5 см белесовато-розового цвета с кровоизлияниями и распадом. Парааортальные лимфатические узлы плотные, увеличены в размерах до 1,0×1,0×0,5 см.

При гистологическом исследовании подтверждена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы с метастазами в парапанкреатические и парааортальные лимфатические узлы, лимфатические узлы ворот печени и паренхиму печени: метастаз аденокарциномы с распадом и воспалительной инфильтрацией. В прилежащей ткани печени балочное и дольковое строение сохранено, выраженный отек, гепатоциты в состоянии некробиоза, между гепатоцитами очаговая воспалительная инфильтрация, представленная нейтрофилами и лимфоцитами портальные тракты с выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией с примесью сегментоядерных нейтрофилов, полнокровие синусоидов и неравномерное полнокровие вокруг центральных вен.



Рисунок 3. Опухоль хвоста поджелудочной железы с вовлечением парапанкреатической клетчатки и ворот селезенки

Figure 3. Pancreatic tumor of the tail with parapancreatic soft tissue and spleen involvement



Рисунок 4. Тромбы сегментарных ветвей правой легочной артерии

Figure 4. Thrombus of segmental branches of the right pulmonary artery

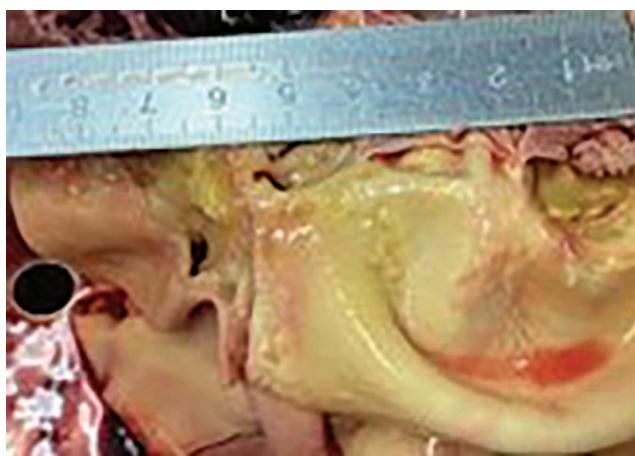


Рисунок 5. Вегетации на створке аортального клапана

Figure 5. Vegetations on the aortic valve leaflet

В просвете сегментарных ветвей правой легочной артерии определяются тромбоэмболы темно-красного и темно-вишневого цвета (рис. 4).

При исследовании сердца на эндокарде аортального клапана полиповидное образование, плотно спаянное со створкой клапана, сероватого цвета, морщинистого вида, размерами $1,2 \times 0,7 \times 0,6$ см.

При гистологическом исследовании заслонка аортального клапана отечна с широкими полями некроза, пристеночными тромбами с сегментоядерной инфильтрацией (рис. 5).

Микробиологическое исследование ткани аортального клапана выявило присутствие бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Микробиологическое исследование мокроты — *Acinetobacter baumannii*.

При морфологическом исследовании образец красного костного мозга представлен тремя ростками гемопоэза с кровоизлияниями.

Согласно результатам патологоанатомического исследования, причиной смерти (основным заболеванием) стали аденокарцинома хвоста поджелудочной железы Т3bN1M1 с распадом, прорастанием в парапанкреатическую клетчатку, ворота селезенки, множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы, печень; конкурирующее заболевание — острый инфекционный эндокардит аортального клапана. Непосредственная причина смерти: сепсис на фоне раковой интоксикации.

Обсуждение

В данном клиническом случае описывается ЛР миелоидного типа, ассоциированная с верифицированной распространенной протоковой аденокарциномой хвоста поджелудочной железы и конкурирующим заболеванием — острым инфекционным эндокардитом. У пациентки, поступившей в стационар с неврологической симптоматикой, выявлены признаки тяжелой полиорганной недостаточности, системной воспалительной реакции, септикопиемии в виде тяжелой двухсторонней полисегментарной пневмонии, абсцедирования печени, признаки инфаркта миокарда 2-го типа и выраженный лейкоцитоз $60 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелобластов.

На аутопсии выявлена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома хвоста поджелудочной железы с распадом и метастазами в лимфатических узлах и печени на фоне острого инфекционного эндокардита с поражением аортального клапана с развитием сепсиса по типу септикопиемии и тромбоэмболии в системе большого и малого кругов кровообращения. Развившаяся тяжелая сочетанная патология с потенциальным паранеопластическим компонентом спровоцировала развитие нейтрофильной миелоидной реакции с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и увеличением относительного числа палочкоядерных нейтрофилов до 94,5 %.

В контексте представленного клинического наблюдения сделать однозначный вывод о времени развития

ИЭ и варианте его течения не представляется возможным. Вместе с тем, принимая во внимание распространённость опухолевого процесса, присутствие и нарастание лейкоцитоза с первых суток госпитализации, более вероятно развитие острого ИЭ, учитывая динамику развития ЛР на фоне ухудшения состояния пациента.

При отсутствии прижизненных данных за наличие вегетаций на створках аортального клапана, неполное соответствие клинической картины модифицированным критериям Дьюка, дифференциальная диагностика ИЭ в первую очередь включает небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ). Прижизненная диагностика НБТЭ затруднена, при этом в серии аутопсий НБТЭ выявляется от 1,2% до 3,4% случаев [7]. По данным ретроспективных исследований НБТЭ выявляется у 4% всех пациентов злокачественными солидными опухолями в запущенных стадиях, однако точная распространённость неизвестна [8]. Наиболее часто развитие НБТЭ ассоциировано с adenокарциномой легкого, поджелудочной железы, желудка и яичников [9].

Дифференциальная диагностика НБТЭ и ИЭ имеет первостепенное значение для определения оптимальной тактики лечения, однако патогномоничных признаков, позволяющих достоверно разделить эти два состояния, не существует. Необходимо принимать во внимание наличие у пациента фонового или конкурирующего заболевания, которое потенциально повышает риск развития НБТЭ, в частности злокачественные новообразования. Тем не менее пациенты с онкологическими заболеваниями часто находятся в состоянии иммуносупрессии вследствие лекарственного лечения или прогрессирования опухолевого процесса, что на фоне регулярной катетеризация вен подвергает их риску развития ИЭ. Таким образом, диагноз НБТЭ должен включать оценку индивидуальных факторов риска пациента, клинических, лабораторных и инструментальных данных в первую очередь для исключения других этиологий, в частности инфекционного и эндокардита с отрицательной гемокультурой.

Несмотря на то, что большинство ЛР связаны с солидными опухолями, для рака поджелудочной железы ЛР описана в небольшом числе отдельных клинических случаев [10 — 12]. Паранеопластический синдром может сопровождаться лихорадкой, что затрудняет дифференциальную диагностику ЛР и склоняет в сторону поиска инфекционной патологии, как более частой причины ЛР. Инфекции различной этиологии необходимо исключить в первую очередь не только потому, что они встречаются чаще, чем паранеопластическая ЛР, но и потенциально ограничивают дальнейшее лечение основного онкологического процесса [13].

Если злокачественная опухоль не проявляется клинически, лейкоцитоз, вызванный опухолью, можно принять за инфекцию или миелопролиферативное заболевание, что может привести к излишним диагностическим процедурам, включая биопсию костного мозга и молекулярно-генетическое тестирование. При этом снижение уровня лейкоцитоза на фоне противоопухолевого лечения может быть косвенным признаком эффективности проводимой терапии или использоваться

в качестве маркера прогрессирования заболевания у таких пациентов в случае нарастания ЛР [14].

Инфекционный эндокардит редко является самостоятельной причиной развития ЛР. Такие случаи ЛР описаны у пациентов с инфицированием марантического (исходно неинфекционного тромботического) эндокардита на фоне онкологического процесса [11]. В то же время в отсутствии прогрессирующего злокачественного новообразования наиболее частой причиной ЛР остается системный инфекционный процесс. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном на базе госпиталя Порту-Алегри (Бразилия), среди 105 пациентов ЛР была связана с инфекцией в 55% случаев (преимущественно нижних дыхательных и мочевыводящих путей) [15]. Исследователями из Израиля представлены схожие результаты по оценке исходов 173 госпитализированных пациентов: инфекционный процесс был причиной ЛР в 48% случаев, включая сепсис у 9% пациентов [16]. Независимыми предикторами летального исхода были возраст (отношение шансов 2,5, $p=0,014$) и диагностированный сепсис (отношение шансов 3,8, $p<0,001$) [16].

При микробиологическом исследовании образцов крови пациентов с ЛР наиболее часто обнаруживают грамотрицательные микроорганизмы, однако одним из потенциальных возбудителей может быть *Micobacterium tuberculosis* при диссеминированном туберкулезе [17]. Клострдиальная инфекция, включая псевдомембранный колит, также были описаны в ряде клинических наблюдений как одна из причин ЛР [18, 19]. Крупные ретроспективные анализы пациентов с ЛР были проведены до пандемии COVID-19, однако новая коронавирусная инфекция также может приводить к развитию ЛР, в частности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [20].

Заключение

Таким образом, диагностический поиск при ЛР у пациентов, в том числе пожилого и старческого возраста, с исходно неясной этиологией должен проводиться с позиций онконастороженности, однако не должен исключать обследование на предмет других возможных причин, в том числе ИЭ или НБТЭ, что требует мультидисциплинарного подхода в сложных для дифференциальной диагностики ситуациях. Прогноз пациентов с ЛР во многом зависит от течения основного заболевания и наиболее неблагоприятен в случае канцер-ассоциированной ЛР.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): научное руководство, разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала

Батов М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

- Апарина Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-4397X>): доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания
- Ким О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-555X>): сбор данных, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания
- Шурдумова М.Х. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>): анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, предоставление иллюстративного материала
- Михалева Л.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания
- Смирнов А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>): научное руководство, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания
- Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научное руководство, организационно-административная деятельность

Author Contribution:

- All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.
- Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): scientific supervision, conceptualisation, manuscript writing, data collection and processing
- Batov M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): conceptualisation, manuscript writing, data collection and processing, liaising with the editorial team in preparation for publication and printing
- Aparina T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-4397X>): revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content
- Kim O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-555X>): collecting data, refining the text, finalising conclusions, critically revising the article for important intellectual content
- Shurdumova M.Kh. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>): analysing the research paper, finalising the text, final conclusions, providing illustrative material
- Mikhaleva L.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): academic supervision, analysis of the research paper, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content
- Smirnov A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>): academic supervision, critically reviewing the article for important intellectual content
- Golukhov G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): academic supervision, critically reviewing the article for important intellectual content, organisational and administrative support

Литература/References:

- Abukhiran I., Mott S.L., Bellizzi A.M. et al. Paraneoplastic leukemoid reaction: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2021; 217: 153295. doi:10.1016/j.prp.2020.153295
- Чеснокова Н.П., Неважай Т.А., Понукалина Е.В. и др. Лейкемоидные реакции: классификация, этиология, патогенез, принципиальные отличия от лейкозов. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; 7: 186-188.
- Chesnokova N.P., Nevazhai T.A., Ponukalina E.V. et al. Leukemoid reactions: classification, etiology, pathogenesis, fundamental differences from leukemia. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* 2015; 7: 186-188. [in Russian]
- Karakonstantis S., Koulouridi M., Pitsilos K. et al. A prospective study of hospitalized patients with leukemoid reaction; causes, prognosis and value of manual peripheral smear review. *Rom J Intern Med.* 2019; 57(3): 241-247. doi:10.2478/rjim-2019-0006
- Chakraborty S., Keenportz B., Woodward S. et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(3): 326-330. doi:10.1097/COC.0b013e3182a530dd
- Abukhiran I.A., Jasser J., Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J Clin Pathol.* 2020; 73(6): 310-313. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206340
- Granger J.M., Kontoyiannis D.P. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer.* 2009; 115(17): 3919-3923. doi:10.1002/cncr.24480
- Quintero-Martinez JA, Hindy JR, El Zein S, et al. Contemporary demographics, diagnostics and outcomes in non-bacterial thrombotic endocarditis. *Heart.* 2022; heartjnl-2022-320970. doi: 10.1136/heartjnl-2022-320970
- Bussani R, DE-Giorgio F, Pesel G, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *In Vivo.* 2019; 33(5): 1565-1572. doi:10.21873/invivo.11638
- Itzhaki B.O., Spectre G., Leader A. Cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis. *Thromb Res.* 2022;213 Suppl 1: S127-S132. doi:10.1016/j.thromres.2021.11.024
- Kabashneh S., Ali H., Shanah L. et al. Paraneoplastic Leukocytosis: A Poor Prognostic Marker in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cureus.* 2020; 12(7): e9013. doi: 10.7759/cureus.9013
- Sánchez-Enrique C., Vilacosta I., Moreno H.G. et al. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J.* 2014; 78(9): 2325-2327. doi: 10.1253/circj.cj-14-0079
- Dos Santos M., Bouhier K., Dao M.T. Paraneoplastic leukemoid reaction in pancreatic cancer: A case report. *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7(10): 259-262. doi:10.4251/wjgo.v7.i10.259
- Sakka V., Tsiodras S., Giannarellos-Bourboulis E.J. et al. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med.* 2006; 17(6): 394-398. doi:10.1016/j.ejim.2006.04.004
- McCoach C.E., Rogers J.G., Dwyre D.M. et al. Paraneoplastic Leukemoid Reaction as a Marker of Tumor Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Commun.* 2015; 4: 15-18. DOI: 10.1016/j.ctrc.2015.03.003
- Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42(2): 134-139. DOI: 10.1111/ijlh.13127
- Potasman I., Grupper M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11): e177-e181. DOI: 10.1093/cid/cit562
- Au WY, Ma SK, Kwong YL. Disseminated hepatosplenic mycobacterial infection masking myeloproliferative diseases as leukemoid reaction: a diagnostic pitfall. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42(4): 805-808. DOI: 10.3109/10428190109099344
- Naaraayan A., Aleta M., Basak P. et al. Leukemoid reaction to Clostridium difficile infection. *Anaerobe.* 2015; 34: 158-160. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.005
- Marinella M.A., Burdette S.D., Bedimo R. et al. Leukemoid reactions complicating colitis due to Clostridium difficile. *South Med J.* 2004; 97(10): 959-963. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000054537.20978.D4
- Tarekgn K., Colon Ramos A., Sequeira Gross HG, Yu M., Fulger I. Leukemoid Reaction in a Patient With Severe COVID-19 Infection. *Cureus.* 2021; 13(2): e13598. DOI:10.7759/cureus.13598



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22

УДК [616.248-06:616.23-002]-085.234

EDN: BCAMYY



**А.М. Губарева*, С.В. Федосенко, Д.А. Винокурова,
С.В. Нестрович, Е.С. Куликов, Д.В. Полякова, Е.А. Старовойтова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕПОЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ СО СМЕШАННЫМ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ПАТТЕРНОМ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

**A.M. Gubareva*, S.V. Fedosenko, D.A. Vinokurova,
S.V. Nesterovich, E.S. Kulikov, D.V. Polyakova, E.A. Starovoitova**

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Efficacy of Mepolizumab in the Treatment of Severe Asthma with a Mixed Granulocytic Pattern of Airway Inflammation (Case Report)

Резюме

В данной статье представлено описание двух клинических наблюдений применения меполизумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления в бронхах на фоне коморбидной патологии.

Смешанная гранулоцитарная форма тяжелой бронхиальной астмы характеризуется сочетанием в себе признаков как Т2-эндотипа, так и не-Т2-эндотипа. Наиболее часто смешанный гранулоцитарный паттерн тяжелой астмы встречается при коморбидной патологии, в частности, при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких или бронхэкстазами.

В представленных наблюдениях оба пациента отличались наличием стажа курения, поздней манифестацией астмы с развитием центрилобулярной эмфиземы, необратимым снижением отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ в рамках формирования хронической обструктивной болезни легких. Особенностью одного из случаев стало наличие у пациента цилиндрических бронхэкстазов обоих легких. Выбор меполизумаба в качестве дополнительного агента поддерживающей терапии на ступени 5 GINA в обоих случаях был обоснован неконтролируемым течением астмы, несмотря на применение высокой дозы ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с другими базисными препаратами и потребность в применении системных глюкокортикоидах >50 % времени в году, историей повторяющихся обострений в предшествующие 12 месяцев, наличием персистирующей эозинофилии крови (>150 клеток/мкл), а также сочетанием бронхиальной астмы с полипозным риносинуситом у одного из пациентов.

В целом применение меполизумаба в дозе 100 мг каждые четыре недели подкожно в дополнение к регулярной максимальной оптимизированной поддерживающей терапии характеризовалось быстрой, значимой и устойчивой эффективностью, которая выражалась в раннем достижении контроля астмы в течение первых 16 недель от начала терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, меполизумаб, таргетная терапия, ХОБЛ, бронхэкстазы, смешанный гранулоцитарный паттерн воспаления

Конфликт интересов

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

*Контакты: Анастасия Михайловна Губарева, e-mail: anmigu@mail.ru

*Contacts: Anastasia M. Gubareva, e-mail: anmigu@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.08.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2024 г.

Для цитирования: Губарева А.М., Федосенко С.В., Винокурова Д.А. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕПОЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ СО СМЕШАННЫМ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ ПАТТЕРНОМ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ). Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 15-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22. EDN: BCAMYY

Abstract

This article describes two clinical observations of the use of mepolizumab in patients with severe uncontrolled asthma with a mixed granulocytic pattern of inflammation in the bronchi and comorbid pathology.

The mixed granulocytic form of severe asthma is characterized by a combination of T2 endotype and non-T2 endotype. The most common mixed granulocytic pattern of severe asthma occurs in comorbid pathology, in particular, when it is combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or bronchiectasis.

In the presented observations, both patients had an experience of smoking, a late manifestation of bronchial asthma with the development of centrilobular emphysema and an irreversible decrease in the FEV/FVC ratio as part of the development of COPD. A feature of one of the cases was the presence of cylindrical bronchiectasis in both lungs. The choice of mepolizumab as an additional maintenance agent at GINA stage 5 in both cases was justified by the uncontrolled course of asthma despite the use of a high dose of glucocorticosteroids in combination with other basic drugs and the need for the use of systemic corticosteroids > 50 % of the time per year, a history of recurrent exacerbations in previous 12 months, the presence of persistent blood eosinophilia (>150 cells/ μ l), as well as a combination of asthma with polypous rhinosinusitis in one of the patients.

Overall, the use of mepolizumab 100 mg subcutaneously every four weeks in addition to regular maximum optimized maintenance therapy was characterized by rapid, significant and sustained efficacy, which was expressed in early achievement of asthma control within the first 16 weeks of therapy.

Key words: severe asthma, mepolizumab, targeted therapy, COPD, bronchiectasis, mixed granulocytic type of inflammation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.08.2023

Accepted for publication on 25.01.2024

For citation: Губарева А.М., Федосенко С.В., Винокурова Д.А. и др. Efficacy of Mepolizumab in the Treatment of Severe Asthma with a Mixed Granulocytic Pattern of Airway Inflammation (Case Report). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 15-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-15-22. EDN: BCAMYY

БА — бронхиальная астма, ГКС — глюкокортикоиды, ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия, ДДБА — длительно действующий бета-2 агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикоиды, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, TACQ-5 — Asthma Control Questionnaire — 5 / вопросник по контролю над астмой, ACT — Asthma Control Test / тест по контролю над астмой, GINA — Global Initiative for Asthma / Глобальная инициатива по бронхиальной астме, IgE — иммуноглобулин E, mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросника Британского медицинского исследовательского совета



Введение

Тяжелая бронхиальная астма со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления характеризуется сочетанием в себе признаков как Т2-, так и не-Т2-эндотипов с одновременным выявлением нейтрофилеза и эозинофилии в образцах индуцированной мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости [1]. Распространенность данного варианта воспаления при астме по разным источникам составляет от 3 % (при уровне эозинофилов $\geq 3\%$ и нейтрофилов $\geq 76\%$ в индуцированной мокроте) до 22 % (при уровне эозинофилов $\geq 2\%$ и нейтрофилов $\geq 50\%$ в индуцированной мокроте) [2]. Наиболее часто смешанный гранулоцитарный паттерн воспаления при астме встречается у курящих пациентов, при коморбидной патологии, в частности, при сочетании бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхэкстазами [1].

Бронхиальная астма, ХОБЛ и бронхэкстазы являются распространенными заболеваниями, а их сочетание в значительной степени затрудняет курению

пациента, значительно повышая риск неконтролируемого течения болезни со сниженным ответом на стандартную поддерживающую терапию, обуславливает необходимость эскалации дозы ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), дополнительного назначения длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих М3-холиноблокаторов и, нередко, назначения системных глюкокортикоидов (ГКС), увеличивает вероятность развития инфекционно-зависимых обострений и связанных с ними эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций [3].

В соответствии со ступенчатым подходом в случае тяжелой бронхиальной астмы пациенту может быть рекомендовано применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одним из которых является меполизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к интерлейкину 5. При проведении клинических исследований, наличие ХОБЛ или бронхэкстатической болезни часто является критерием исключения, что обуславливает

ограниченное количество данных по эффективности таргетной терапии у пациентов с данной коморбидной патологией.

В 2017 г. опубликованы результаты двух рандомизированных двойных слепых исследований METREX и METREO, в которых сравнивали эффективность препарата меполизумаб с плацебо в течение 52 недель у больных ХОБЛ, перенесших в течение предшествующего года эпизоды среднетяжелых и тяжелых обострений на фоне тройной поддерживающей терапии. В результате применение меполизумаба в дозе 100 мг, назначенного в дополнение к стандартной базисной терапии, было ассоциировано с более низкой частотой обострений в течение года [4].

В 2021 г. Crimi C. и соавт. представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования, включившего пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА) и бронхоэктазами. Исследователи сделали вывод о том, что применение меполизумаба в качестве дополнительного компонента поддерживающей терапии привело к улучшению контроля астмы, уменьшению числа обострений в течение года, а также снизило потребность в применении системных глюкокортикоидов [5].

В данной статье приведены клинические случаи, иллюстрирующие опыт ведения пациентов со смешанным гранулоцитарным воспалением на базе факультетской терапевтической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) на фоне длительного не-прерывного лечения меполизумабом в дозе 100 мг каждые четыре недели.

Оба клинических случая представлены с письменного согласия пациентов, а персональные данные пациентов анонимизированы.

Клиническое наблюдение № 1

Тяжелая бронхиальная астма, рецидивирующий полипозный риносинусит и ХОБЛ у пациента со значительным анамнезом курения и смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей

Пациент М., 70 лет, в июле 2021 г. обратился по направлению пульмонолога с жалобами на приступообразный кашель с вязкой, трудноотделяемой мокротой бело-желтого цвета; одышку смешанного характера при ходьбе спокойным шагом (шкала одышки mMRC два балла), усиливающуюся при подъеме в гору, по лестнице на 1-2 пролета; приступы экстрапираторного удышья, возникающие чаще спонтанно в вечернее время дома и ранние предутренние часы, а также на улице на холодном воздухе. Для купирования приступов пациент использовал препараты, содержащие короткодействующие бета-2-агонисты (сальбутамол, фенотерол / ипратропия бромид) до 3-4 доз в дневное и ночное время.

Анамнез основного заболевания и проводимая терапия

Пациент наблюдался у пульмонолога по поводу комбинированного основного заболевания, включающего два конкурирующих состояния.

Так, в 2014 г. впервые установлен диагноз бронхиальная астма, однако характерные респираторные симптомы (эпизоды дыхательного дискомфорта, экстрапираторной одышки при интенсивных нагрузках) впервые зарегистрированы в 2008 году. На момент диагностики заболевания, возраст пациента составлял 57 лет (астма с поздней манифестацией). Также с 2014 г. в истории болезни пациента фигурирует хроническая обструктивная болезнь легких с преимущественно эмфизематозным фенотипом, диагностированная с учетом длительного анамнеза курения и характерных изменений по данным компьютерной томографии (бипаттеральная центрилобулярная, преимущественно верхнедолевая эмфизема, феномен «воздушных ловушек» и гиперинфляция) и спирометрии (устойчивый обструктивный паттерн изменений функции внешнего дыхания (ФВД) со стабильным снижением постбронходилатационного отношения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до уровня <0,7 несмотря на проводимую многокомпонентную ингаляционную терапию).

Непосредственно с момента подтверждения диагноза, характер течения БА соответствовал средней степени тяжести в соответствии с актуальными рекомендациями Global Initiative for Asthma/ Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA), вследствие чего с 2014 по 2017 гг. включительно пациент на регулярной основе применял фиксированную комбинацию, содержащую ИГКС в низкой-средней дозе (флутиказона пропионат 500 мкг/сутки) и ДДБА (салметерол 100 мкг/сутки). С 2018 года в связи с утратой контроля астмы доза флутиказона пропионата увеличена до 1000 мкг/сутки, заболевание по-прежнему характеризовалось отсутствием устойчивого контроля со снижением показателей функции внешнего дыхания. В результате с января 2019 г и до момента инициации таргетной терапии, в качестве поддерживающего лечения пациент регулярно использовал фиксированную комбинацию будесонида / формотерола в дозе 640/18 мкг в сутки в форме дозированного порошкового ингалятора, а также ингаляционно 5 мкг тиотропия бромида в системе доставки Респимат и 10 мг монетулкаста рег ос на ночь. Переход на трехкомпонентную ингаляционную терапию с использованием средних доз ИГКС, ДДБА и пролонгированного антихолинергического препарата в сочетании с пероральным антагонистом рецепторов лейкотриенов на начальном этапе улучшил клиническое состояние пациента, однако, начиная с сентября 2019 г. пациенту не удавалось добиться устойчивого контроля над заболеванием. На протяжении последних двух лет регистрировались повторяющиеся обострения астмы (до 6-8 эпизодов в год) с потребностью в бронхолитической небулизерной терапии и эскалации суточной дозы ГКС за счет добавления небулизированной супензии будесонида и/или добавления короткого (5-7 дней) курса инфузий преднизолона в дозе 90 мг в сутки с раствором эуфиллина 4 раза за 12 месяцев, предшествовавших инициации терапии ГИБП. Последний эпизод курсовой

инфузионной терапии системными ГКС по поводу обострения астмы и ХОБЛ на фоне острой респираторной вирусной инфекции зарегистрирован в мае 2021 г.

Характер поражения верхних дыхательных путей

Пациент страдает рецидивирующим полипозным риносинуситом с 1996 г. Хирургические вмешательства с целью удаления синоназальных полипозных вегетаций в полости носа, а также в придаточных пазухах носа выполнялись в 1996, 1999, 2013, 2017 гг. и в марте 2021 г. На момент госпитализации для инициации терапии ГИБП пациент постоянно получал интраназальный глюкокортикоид мометазона фуроат в дозе 200 мкг в сутки, однако жаловался на затрудненность носового дыхания и светлое отделяемое из носа в небольшом количестве.

Аллергологический анамнез не отягощен — отсутствовали убедительные данные о наличии бронхиальной астмы, аллергических заболеваний у близких родственников. При подробном расспросе, анализе медицинских записей пациента, а также с учетом выполненного методом ImmunoScan в июне 2021 г. исследования концентраций аллерген-специфических иммуноглобулинов Е (IgE), не выявлены данные, которые могли бы подтвердить аллергосенсибилизацию к основным (бытовым, грибковым, пыльцевым, эпидермальным) классам аэроаллергенов, наличие лекарственной анафилаксии или реакций индивидуальной гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включая нестероидные противовоспалительные препараты.

Анамнез курения

Пациента можно охарактеризовать как бывшего курильщика. Длительность курения составила 45 лет, интенсивность курения — 10-20 сигарет в сутки. Минимальное значение индекса курения составило 22,5 пачка/лет, максимальное — 45 пачка/лет. Пациент полностью прекратил курение в 2014 г.

Объективное исследование

Рост 165 см, вес 60 кг, индекс массы тела 22,33 кг/м², телосложение нормостеническое. Состояние ближе к удовлетворительному.

Грудная клетка обычной конфигурации, при пальпации безболезненная. Перкуторный звук с коробочным оттенком, одинаковый над симметричными участками легких. При аусcultации дыхание жесткое, хрипы единичные сухие над средними отделами легких. Частота дыхательных движений 16 в мин. Сатурация кислорода периферической крови 98 %.

Тоны сердца ясные, ритм правильный; присутствует акцент второго тона над аортой. Патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 124/76 мм рт. ст.

По остальным органам и системам отклонений не выявлено.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования, поддерживающие диагноз и выбранную стратегию лечения

Смешанный характер гранулоцитарного воспаления дыхательных путей у данного пациента подтвержден результатами цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости в феврале 2019 г. (эозинофилы 40 % и нейтрофилы 50 % клеточного состава), индуцированной мокроты в июле 2020 г. (эозинофилы 18 % и нейтрофилы 60 % клеточного состава) и в марте 2021 г. (эозинофилы 22 % и нейтрофилы 68 % клеточного состава).

На момент госпитализации в июле 2021 г. в пользу целесообразности назначения анти-T2-цитокиновой терапии также свидетельствовал уровень эозинофилов крови (4,5 % от числа лейкоцитов и 390 клеток/мкл) и суммарный уровень иммуноглобулинов класса Е (177 МЕ/мл).

Важно отметить, что на момент инициации таргетной терапии пациент отличался существенным снижением показателей ФВД. Так, в июле 2021 г. исходное значение ОФВ1 составил 1,51 л (59,5 % от должного показателя) и 1,64 л (64,5 % от должного показателя) до и после пробы с сальбутамолом, соответственно; постбронходилатационные показатели жизненной емкости легких 94 % и ФЖЕЛ 104 % от должных величин, а ОФВ1/ФЖЕЛ 0,52. Зарегистрирован положительный результат теста с β2-адреномиметиком — прирост ОФВ1 составил 34 % и 470 мл.

Исследования других систем органов, включая электро- и эхокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), а также направленные на исключение системных эозинофилий (например, эозинофильный гранулематоз с полиангитом) не выявили наличие значимой дополнительной патологии, способной повлиять на тактику ведения пациента.

Таким образом, на основании жалоб пациента, данных анамнеза и результатов обследования уточнено комбинированное основное заболевание: Бронхиальная астма Т2-эндотипа, неаллергическая, эозинофильный фенотип, тяжелое (степень 5 по GINA) неконтролируемое течение с высоким риском обострений; Хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно эмфизематозный фенотип, степень обструкции по GOLD 2, с выраженным симптомами (mMRC — 2 балла) и частыми обострениями, группа D (клинические рекомендации Минздрава России, 2021); фоновое заболевание: Рецидивирующий полипозный риносинусит (хирургические вмешательства от 2012, 2013, 2017 и марта 2021).

В связи неэффективностью поликомпонентной максимальной оптимизированной базисной терапии, включающей высокие дозы ИГКС с потребностью в применении частых курсов преднизолона на фоне повторяющихся обострений астмы, принимая во внимание наличие персистирующей эозинофилии крови, дыхательных путей и отсутствие клинически значимой аллергосенсибилизации, с июля 2021 года инициировано проведение регулярной таргетной терапии меполиумбатом в дозе 100 мг каждые 4 недели подкожно.

Дальнейшее наблюдение пациента на фоне терапии меполизумабом выявило выраженную положительную динамику. Так, ранняя эффективность таргетной терапии, отмеченная уже через 4 недели от первой инъекции препарата выражалась в отсутствии одышки при умеренной физической нагрузке, отсутствии приступов удушья, потребности в препаратах скорой помощи. У пациента, однако, сохранялся кашель с отделением небольшого количества прозрачной мокроты. К моменту рекомендованной GINA первичной оценки эффективности (16 недель) пациент отмечал улучшение в виде значительного сокращения частоты эпизодов кашля (кашель,

с небольшим количеством белой мокроты, который пациент охарактеризовал как «незначительный» беспокоил редко), уменьшения выраженности одышки — возникала только при умеренной нагрузке (ходьба в обычном темпе) — два балла по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета / Modified Medical Research Council (mMRC). Пациент также отметил отсутствие приступов удушья и потребности в препаратах скорой помощи. Объективно зафиксировано улучшение контроля астмы (уменьшение по вопроснику по контролю над астмой / Asthma Control Questionnaire — 5 (ACQ-5) с 1,5 до 0,8 баллов).

Через год от начала терапии пациент жалоб активно не предъявляет, результат теста по контролю над астмой / Asthma Control Test (ACT) составил 23 балла (хороший контроль), ACQ-5 — 0,2 балла (хороший контроль).

По данным спирометрии на фоне таргетной терапии отмечен прирост показателя пре-ОФВ₁ с 1,51 л (59,5 % от должного значения) исходно до 1,92 л (77,7 % от должного значения) через 12 месяцев лечения ГИБП. Абсолютный прирост ОФВ1 составил 300 мл за год лечения, что соответствует критерию выраженного ответа.

В течение двух лет непрерывной терапии меполизумабом обострений астмы и ХОБЛ не зарегистрировано, потребности в назначении системных ГКС не возникало.

Также обращает внимание улучшение течения полипозного риносинусита на фоне терапии ГИБП. Так, пациент отметил нормализацию носового дыхания, полное отсутствие отделяемого из носа на 16 неделе терапии. Обострений риносинусита в течение 24 месяцев терапии не отмечено.

Динамика результатов заполнения вопросников контроля астмы и тяжести одышки, измерения эозинофилов в периферической крови и оценки ФВД представлена в таблице 1.

Клиническое наблюдение № 2

Тяжелая бронхиальная астма на фоне бронхэкстрактивской болезни у пациента с умеренным анамнезом курения и смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей

Пациент П., 48 лет, в сентябре 2021 г. обратился по направлению пульмонолога с жалобами на дневные приступы удушья, возникающие спонтанно и при умеренной физической нагрузке (до 4 раз в неделю), и ночные эпизоды удушья до 1-2 раз в неделю; потребность в применении сальбутамола для купирования диспноэ (до 2-4 раз в неделю); одышку экспираторного характера при подъеме в гору и ходьбе по лестнице на 1-2 пролета (mMRC 3 балл); эпизоды дистанционных хрипов; приступообразный кашель с отделением небольшого количества вязкой мокроты желто-зеленого цвета.

Анамнез основного заболевания и проводимая терапия

БА диагностирована в 2001 году (возраст больного составлял 28 лет). С момента установления диагноза инициирована терапия фиксированной комбинацией, содержащей ИГКС в средней дозе (бudesонид, 640 мкг

Таблица 1. Контроль астмы, выраженность одышки и ФВД (клиническое наблюдение № 1)

Показатели	Исходно	16 недель терапии меполизумабом	12 месяцев терапии меполизумабом	24 месяца терапии меполизумабом
Пре-ОФВ ₁ , л	1,51	1,81	1,92	1,81
Пре-ОФВ ₁ % от должного значения	59,5	71	77,7	71,6
Пост-ОФВ ₁ , л	1,64	1,82	2,06	1,82
Пост-ОФВ ₁ % от должного значения	64,5	71,5	80,8	79,4
Пост-ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,51	0,57	0,56	0,54
mMRC, баллы	3	2	0	0
ACT, баллы	17	17	23	25
ACQ-5, баллы	1,5	0,8	0,2	0,2
Эозинофилы крови, клетки/мкл	390	50	52	50

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; пре-ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду предбронходилатационный; пост-ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный; ACT — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой; mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета

Table 1. Control of asthma, severity of shortness of breath and respiratory function (clinical observation No. 1)

Parameter	Initial results	16 weeks of mepolizumab therapy	12 months mepolizumab therapy	24 months mepolizumab therapy
Pre-FEV ₁ , л	1,51	1,81	1,92	1,81
Pre-FEV ₁ % predicted value	59,5	71	77,7	71,6
Post-FEV ₁ , л	1,64	1,82	2,06	1,82
Post-FEV ₁ % predicted value	64,5	71,5	80,8	79,4
Post-FEV ₁ /FVC	0,51	0,57	0,56	0,54
mMRC, points	3	2	0	0
ACT, points	17	17	23	25
ACQ-5, points	1,5	0,8	0,2	0,2
Blood eosinophils, cells/ μ l	390	50	52	50

Note: FEV1 — forced expiratory volume in the first second; FVC — forced vital capacity; pre-FEV1 — forced expiratory volume in the first second pre-bronchodilator; post-FEV1 — forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; ACT — asthma control test; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5; mMRC — Modified Medical Research Council

в сутки) и ДДБА (формотерол, 18 мкг в сутки) в форме дозированного порошкового ингалятора. Данную терапию пациент применял с 2001 по 2021 год включительно. Также на нерегулярной основе в течение последних 2 лет пациент использовал короткими (1-2 месяца) курсами тиотропия бромид в системе доставки Респимат в дозе 5 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки.

В период 2020-2021 гг. пациент отмечал стабильное ухудшение течения астмы в виде усиления одышки, увеличения количества эпизодов удушья с потребностью в препаратах скорой помощи до 4-6 раз в сутки, усиления кашля с увеличением объема и вязкости отделяемой мокроты с частыми эпизодами изменения ее цвета до желтовато-зеленоватого. Частота обострений заболевания увеличилась до 6 раз в год с потребностью в назначении системных ГКС.

В июле 2021 пульмонологом выполнена коррекция лечения, рекомендовано ежедневное применение вилантерола / флутиказона фуроата в дозе 22/184 мкг вечером и тиотропия бромида в системе доставки Респимат в дозе 5 мкг утром ингаляционно и монтелукаста 10 мг на ночь внутрь. На фоне скорректированного лечения в августе 2021 пациент перенес очередное (третье за 12 месяцев) обострение БА с потребностью в назначении курса не-булайзерной терапии (бudesонид 2000 мкг/сутки, раствор для ингаляций интратропия бромида / фенотерола) и преднизолона per os (30 мг в течение 7 дней с последующим снижением дозы до 5 мг и дальнейшим ежедневным приемом системных ГКС в указанной дозе). Также в связи с отделением увеличенного количества зеленой мокроты был добавлен кларитромицин на 7 дней по 1000 мг в сутки.

Аллергологический анамнез

Слов пациента в семье БА страдают бабушка, отец. В 2015 году в рамках кожного аллерготестирования выявлена сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, в связи с чем инициирована аллергенспецифическая иммунотерапия, которая была прервана в связи с неконтролируемым течением астмы. С детского возраста пациент страдает круглогодичным аллергическим ринитом; помимо домашней пыли также клинически реагирует на кошку, библиотечную пыль (зуд в глазах, слезотечение), отмечает эпизоды удушья на отделочные работы. В анамнезе зарегистрирован кожный зуд на фоне приема бициллина.

Анамнез курения

Пациент подтвердил эпизодическое курение на протяжении 20 лет, непродолжительными периодами. Примерный расчетный индекс курящего человека не превышает 10 пачка/лет. На момент инициации таргетной терапии пациент не курил.

Объективное исследование

Рост 182 см, вес 79 кг, индекс массы тела 23,9 кг/м², телосложение нормостеническое. Состояние ближе к удовлетворительному. Грудная клетка обычной конфигурации, при пальпации безболезненная. Перкуторный звук легочного, одинаковый над симметричными участка-

ми легких. При аускультации дыхание жесткое, хрипы множественные сухие над средними и нижними отделами легких. Частота дыхательных движений 19 в мин. Сатурация кислорода периферической крови 96%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту. Артериальное давление 138/88 мм.рт.ст. По остальным органам и системам отклонений не выявлено.

Ключевые данные лабораторных и инструментальных методов исследования, поддерживающие диагноз и выбранную стратегию лечения

На протяжении длительного периода времени до инициации терапии ГИБП в анализе периферической крови пациента определялась персистирующая эозинофилия ≥ 150 клеток/мкл. На момент первичного назначения ГИБП уровень эозинофилов в крови составлял 2,8 % и 242 клетки/мкл. Следует отметить, что данный пациент на ежедневной основе применял преднизолон в дозе 5 мг в сутки. Уровень общего IgE на 03.08.2021 составлял 227 МЕ/мл. Однако, исследование аллерген-специфических IgE к клинически значимым аллергенам (бытовым, грибковым, эпидермальным, пыльцевым), выполненное методом ИФА от 03.08.2021 продемонстрировало отрицательный результат, исключая *Alternaria tenuis*, уровень аллерген-специфического IgE к которому также находился в пределах клинически не значимых величин — 0,111 кУ/л.

В 2018 году в период очередного обострения астмы на фоне респираторной инфекции, осложненной длительным кашлем и выделением гнойной мокроты, при проведении КТ ОГК были обнаружены цилиндрические бронхоэктазы отдельных сегментарных и субсегментарных бронхов в обоих легких. Цитологическое исследование свободно отделяемой мокроты выявило наличие сочетанной эозинофилии (8 % от клеточного состава) и нейтрофилеза (82 % клеток). На момент инициации таргетной терапии (август 2021) по данным КТ ОГК стенки бронхов уплотнены, отдельные сегментарные и субсегментарные бронхи цилиндрически расширены (цилиндрические бронхоэктазы), обнаруживаются мелкие тяжи и спайки в субплевральных отделах верхушек легких, небольшие апикальные наложения с обеих сторон.

Помимо очевидных клинических проявлений неконтролируемой астмы с частыми повторяющимися эпизодами обострений, вероятно, ассоциированными с инфекционным драйвером (бактериальная контаминация дыхательных путей), данный пациент характеризовался значимым нарушением ФВД по обструктивному типу. Так, по данным спирографии, выполненной исходно в августе 2021 значение пре-ОФВ₁ составило 67 % от должного и 78 % от должного до и после приема 400 мкг сальбутамола, соответственно (прирост ОФВ₁ составил 16,35 % и 610 мл); показатель пост-ФЖЕЛ достигал 100 % от должного значения, а пост-ОФВ₁/ФЖЕЛ составило 0,63.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза и по результатам обследования выставлен следующий диагноз: Бронхиальная астма смешанного генеза,

эозинофильный фенотип, тяжелое неконтролируемое течение (ступень 5 GINA), с высоким риском инфекционно-зависимых обострений. Фон: Цилиндрические бронхэкстазы отдельных сегментарных и субсегментарных бронхов в обоих легких. Персистирующий аллергический ринит, средней степени тяжести на фоне бытовой, эпидермальной сенсибилизации.

Поскольку, несмотря на проводимую максимальную оптимизированную базисную терапию, включавшую фиксированную комбинацию ИГКС/ДДБА в высоких дозах, М-холиноблокатор длительного действия, антагонист рецепторов лейкотриена и системные ГКС

Таблица 2. Контроль астмы, выраженность одышки и ФВД (клиническое наблюдение № 2)

Показатель	Исходно	16 недель терапии меполизумабом	12 месяцев терапии меполизумабом	24 месяца терапии меполизумабом
Пре-ОФВ ₁ , л	2,57	3,27	3,11	3,17
Пре-ОФВ ₁ % от должного значения	67	83,5	79	81,7
Пост-ОФВ ₁ , л	2,73	3,3	3,04	3,2
Пост-ОФВ ₁ % от должного значения	78	84,4	78	82,3
Пост-ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,63	0,64	0,57	0,6
mMRC, баллы	3	2	0	0
ACT, баллы	9	25	25	25
ACQ-5, баллы	3,6	0,4	0,4	0,4
Эозинофилы крови, клетки/мкл	241	47	70	32

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; пре-ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду предбронходилатационный; пост-ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду постбронходилатационный; ACT — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой; mMRC — Modified Medical Research Council / модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета

Table 2. Control of asthma, severity of shortness of breath and respiratory function (clinical observation No. 2)

Parameter	Initial results	16 weeks of mepolizumab therapy	12 months mepolizumab therapy	24 months mepolizumab therapy
Pre-FEV ₁ , л	2,57	3,27	3,11	3,17
Pre-FEV ₁ % predicted value	67	83,5	79	81,7
Post-FEV ₁ , л	2,73	3,3	3,04	3,2
Post-FEV ₁ % predicted value	78	84,4	78	82,3
Post-FEV ₁ /FVC	0,63	0,64	0,57	0,6
mMRC, points	3	2	0	0
ACT, points	9	25	25	25
ACQ-5, points	3,6	0,4	0,4	0,4
Blood eosinophils, cells/ μ l	241	47	70	32

Note: FEV1 — forced expiratory volume in the first second; FVC — forced vital capacity; pre-FEV1 — forced expiratory volume in the first second pre-bronchodilator; post-FEV1 — forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; ACT — asthma control test; ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire-5; mMRC — Modified Medical Research Council

в дозе 5 мг (преднизолон), пациенту не удавалось добиться устойчивого контроля над астмой (ACT 9 баллов, ACQ-5 3,6 баллов), в рамках врачебной комиссии было принято решение об инициации таргетной терапии анти-интерлейкин-5 ГИБП меполизумабом в дозе 100 мг подкожно каждые 4 недели с сентября 2021 года.

Дальнейшее наблюдение пациента на фоне терапии меполизумабом выявило выраженную положительную динамику. Так, ранняя эффективность таргетной терапии, отмеченная уже через 4 недели от начала лечения, проявилась в отказе от преднизолона, отсутствии ночных эпизодов удушья, уменьшении выраженности одышки, отсутствии дистанционных хрипов, уменьшении объема отделяемой при кашле мокроты.

К моменту рекомендованной GINA первичной оценки эффективности (16 недель) пациент отмечал улучшение в виде отсутствия приступов удушья и потребности в препаратах скорой помощи, значительного сокращения частоты эпизодов кашля (кашель беспокоил редко, мокрота отсутствовала), уменьшения выраженности одышки — возникла только при умеренной нагрузке. Объективно зафиксировано достижение контроля астмы (ACT = 25 баллов, ACQ-5 = 0,4 балла). В течение года терапии пациент жалоб активно не предъявлял, сохраняя стабильный контроль над заболеванием без истории новых обострений астмы.

По данным спирометрии на фоне таргетной терапии меполизумабом отмечен прирост показателя пре-ОФВ₁ с 67 % от должного значения (исходно на момент инициации терапии) до 81,7 % от должного значения (24 месяца лечения). Абсолютный прирост ОФВ₁ за первые 12 месяцев лечения составил 540 мл и за 24 месяца лечения — 600 мл, что соответствует критерию выраженного ответа. Также обращает на себя внимание нормализация отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ на фоне проводимой терапии меполизумабом (пост-ОФВ₁/ФЖЕЛ >0,7).

Динамика результатов заполнения вопросников контроля астмы и тяжести одышки, измерения эозинофилов в периферической крови и оценки ФВД представлена в таблице 2.

Обсуждение

Тяжелая бронхиальная астма со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления с наличием курения в анамнезе при коморбидной патологии, такой как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхэкстазы, характеризуется наличием бактериальной контаминации. Это в свою очередь значительно повышает риск неконтролируемого течения болезни со сниженным ответом на стандартную поддерживающую терапию, обуславливает необходимость эскалации дозы ингаляционных ГКС, дополнительного назначения длительно действующих бета-2-агонистов и длительно действующих М3-холиноблокаторов и, нередко, назначения системных ГКС, увеличивает вероятность развития инфекционно-зависимых обострений и связанных с ними эпизодов антибиотикотерапии и госпитализаций [3].

На современном этапе в соответствии со ступенчатым подходом в случае тяжелой бронхиальной астмы

используются ГИБП, в том числе связывающие ключевой драйвер эозинофильного роста интерелейкина 5. Учитывая патогенетическую взаимосвязанность паттернов нейтрофильного и эозинофильного воспаления у данной группы коморбидных пациентов, снижение числа рекрутированных эозинофилов в очаге воспаления может благоприятно влиять на активность взаимосвязанного нейтрофильного воспаления.

Опубликованные на сегодняшний день исследования, касающиеся применения меполизумаба у пациентов со смешанным гранулоцитарным паттерном при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в сочетании с ХОБЛ и бронхэкстазами, показывают высокую эффективность таргетной генно-инженерной терапии, а именно улучшение контроля астмы и качества жизни пациентов, уменьшение числа обострений в течение года, а также снижение потребности в применении системных глюкокортикоидов [4, 5].

Настоящие клинические случаи демонстрируют эффективность препарата меполизумаб у пациентов со смешанным гранулоцитарным фенотипом ТБА с коморбидной патологией (ХОБЛ, бронхэкстазическая болезнь).

Заключение

Применение препарата меполизумаб в дозе 100 мг каждые четыре недели подкожно в дополнение к регулярной максимальной оптимизированной поддерживающей терапии (ступени 5 по GINA) продемонстрировало высокую эффективность в лечении тяжелой БА со смешанным гранулоцитарным паттерном бронхиального воспаления у пациентов с анамнезом курения на фоне сочетанной патологии (ХОБЛ, бронхэкстазы). Эффективность терапии выражалась в раннем достижении (в течение 16 недель от начала терапии) и устойчивом поддержании контроля астмы, отсутствии потребности в системных ГКС, отсутствии обострений БА в течение как минимум 24 месяцев наблюдения, а также в выраженном улучшении показателей ФВД.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Губарева А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного и её окончательный вариант

Федосенко С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Винокурова Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Нестерович С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Куликов Е.С. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Полякова Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5681-2230>): разработка дизайна публикации, подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Старовойтова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): разработка концепции и дизайна, написание и окончательное утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного интеллектуального содержания

Author Contribution:

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

Губарева А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2576-3106>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Федосенко С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Винокурова Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Нестерович С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Куликов Е.С. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Полякова Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5681-2230>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Старовойтова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): article design development, preparation and editing of the text resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Список литературы / References:

1. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*. 2014; 108: 1723-1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
2. Feng Y, Liu X, Wang Y, et al. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Jul 5; 136(13): 1513-1522. doi: 10.1097/CM9.0000000000002456.
3. Mao B, Yang JW, Lu HW, et al. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J*. 2016 Jun; 47(6): 1680-6. doi: 10.1183/13993003.01862-2015. Epub 2016 Apr 13.
4. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26; 377(17): 1613-1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893134.
5. Crimi C, Campisi R, Nolasco S, et al. Mepolizumab effectiveness in patients with severe eosinophilic asthma and co-presence of bronchiectasis: A real-world retrospective pilot study. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep; 185: 106491. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106491.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29

УДК 616.36-002.2-085.244

EDN: BXNTMZ

**Л.Ю. Ильченко¹, С.А. Парфенов^{*2}, И.Е. Тумаев³**¹— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²— ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», Санкт-Петербург, Россия³— Клиническая больница имени С.Р. Миротворцева Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский Государственный Медицинский Университет имени В.И. Разумовского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

L.Yu. Il'chenko¹, S.A. Parfenov^{*2}, I.Ye. Tumayev³¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia²— ООО «Interregional Bureau of Forensic Examinations», Saint Petersburg, Russian Federation³— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis

Резюме

Проведено проспективное исследование в условиях реальной клинической практики с целью клинико-экономической оценки применения сукцинатсодержащих препаратов у пациентов с алкогольной болезнью печени. Основной анализируемый фактор — длительность госпитализации в днях. Были включены 60 пациентов с алкогольной болезнью печени и превышением трансаминаз более двух норм и аммиака в крови более полутора норм, из которых у 36 в составе комплексной терапии использовались сукцинат-содержащие препараты (основная группа), а 24 — не получали их (группа контроля) на базе двух медицинских центров «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», г. Москва» и «Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ» Саратов в период с 2019 по 2022 гг.

Динамика показателей клинико-инструментального статуса в группах не отличалась ($V=0,35$; $F=0,87$; $p=0,614$). По результатам клинико-экономической оценки, применение препаратов, содержащих сукцинаты в комплексной терапии алкогольной болезнью печени, позволяет медицинскому учреждению экономить до 8,3% затрат за счет сокращения в среднем на 2,42 койко-дня сроков госпитализации пациентов.

Ключевые слова: Алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, ремаксол

Конфликт интересов

Исследование проведено при поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию материалов и написание статьи.

Статья получена 05.10.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2024 г.

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕМАКСОЛ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 23-29. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29. EDN: BXNTMZ^{*}Контакты: Парфенов Сергей Александрович, e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru^{*}Contacts: Parfenov Sergey Alexandrovich, e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ruORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

Abstract

A real-world study with clinical and economic assessment of the use of succinate-containing drugs in patients with alcoholic liver disease was conducted. The study was based on data from Buyanov City Clinical Hospital in Moscow and Mirovortsev Clinical Hospital in Saratov. The period of the study was from 2019 to 2022. The main analyzed factor was the duration of hospitalization and 60 patients with alcoholic liver disease and blood transaminases exceeding two norms and blood ammonia more than one and a half norms were included in the study. Of 60 patients 36 used succinate-containing drugs as part of complex therapy (main group) and 24 did not receive them (control group).

The dynamics of indicators of clinical and instrumental status of patients did not differ in both groups ($V=0.35$; $F=0.87$; $p=0.614$). The modelling by Markov chains was performed. The use of succinate-containing drugs demonstrated 8.3 % reducing of costs per case of alcoholic liver disease cure due to the average reduction of hospitalization by 2.42 days.

Key words: *Alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, remaxol*

Conflict of interests

The study was conducted with the support of NTFF POLYSAN LLC.

Sources of funding

The study was conducted with the support of NTFF POLYSAN LLC. The study was conducted with the support of NTFF POLYSAN LLC. NTFF POLYSAN LLC had no influence on determining the structure of the study, analyzing the obtained material, interpreting the materials and writing the article.

Article received on 05.10.2023

Accepted for publication on 17.01.2024

For citation: Il'chenko L.Yu., Parfenov S.A., Turnayev I.Ye. Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 23-29. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29. EDN: BXNTMZ

АБП — алкогольная болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТП — гаммаглютамилтранспептидазы, ДФ (DF) — дискриминантная функция Маддрея, КЭИ — клинико-экономические исследования, РКП — реальная клиническая практика, ССП — сукцинатсодержащие препараты, ТСЧ — теста связи чисел, ШФ — щелочная фосфатаза



Актуальность

Проблема хронической алкогольной интоксикации по-прежнему сохраняет свою актуальность даже несмотря на высокую социализацию и интеллектуализацию общества. По данным систематического обзора G. Max et al. [1], летальные исходы, связанные с приемом алкоголя, составляют около 10 % среди трудоспособного населения мира. В 2017 году по представленному анализу Росстата заболеваемость алкоголизмом в нашей стране составила 1304,6 тыс. человек [2]. Хронический приём алкоголя является одним из наиболее распространенных экзогенных факторов поражения печени. Интоксикация этанолом на протяжении многих лет может привести к одной из трех основных нозологических форм алкогольной болезни печени (АБП): алкогольному стеатозу (60-90 % случаев), алкогольному гепатиту (10-30 % случаев), алкогольному циррозу печени (8-20 % случаев) [3].

Современная медицинская помощь пациентам с АБП представляет собой широкий комплекс мер снижения интоксикационной нагрузки на организм, профилактику дальнейшего поражения ткани печени и развития в грозного и смертельно опасного заболевания — цирроза. Профессиональным медицинским сообществом проводится постоянное совершенствование качества лечебного процесса и своевременно обновляются клинические рекомендации, обобщающие как отечественный, так и зарубежный опыт [2].

Активное внедрение новых методов и схем терапии, а также новых лекарственных препаратов в комплексное лечение АБП требует оценки не только клинической эффективности применяемых средств, но и эффективности экономической, позволяющей качественно пролечить большее количество пациентов. Как правило, клинико-экономические исследова-

ния (КЭИ) начинаются с момента выхода препарата на рынок и/или включения его в ту или иную систему возмещения затрат и продолжаются до момента его ухода с фармацевтического рынка.

Одним из инструментов сбора необходимого объема информации для КЭИ являются данные реальной клинической практики (РКП) [4, 5]. Одной из особенностей исследований РКП является их неинтervенционность, что накладывает некоторые ограничения, например отсутствие групп с плацебо или пассивный контроль. В частности, на фоне персонифицированной терапии, использования высокоэффективных препаратов и разработки критерии выписки пациента из стационара, как в случае с АБП [2], у пациентов к концу периода госпитального лечения отсутствует значимая разница в клинических показателях, и даже подтвержденные статистически различия не подлежат интерпретации, как маркеры большей эффективности (более высокой эффективности) того или иного препарата. Вместе с тем отличаться может быстрота наступления эффекта, на что реагирует интегральный показатель — длительность госпитализации. Число койко-дней в стационаре является основным критерием оценки не только клинической, но и экономической эффективности препарата, поскольку уменьшение продолжительности лечения позволяет увеличить оборот койки, за счет чего возрастет число оплаченных случаев лечения на фоне снижения затрат, что составит существенную экономию средств медицинского учреждения.

В число зарекомендовавших себя в лечении взрослых с АБП и включенных в современные клинические рекомендации входят и сукцинатсодержащие препараты (ССП) [2]. Повышенная устойчивость клеток к гипоксии, являющейся неизменным проявлением

любого хронического воспалительного процесса, ССП позволяют увеличить сопротивляемость мембран к перекисному окислению и активировать репаративные процессы [6]. В целом, препараты аналогичных групп активно используются не только при АБП, но и других хронических [7, 8] и острых состояниях [9-11].

Вместе с тем клинико-экономическая оценка ССП в условиях реальной практики не проводилась, что и обусловило актуальность настоящего исследования и определило его цель.

Материал и методы

В соответствии с целью клинико-экономической оценки применения ССП у пациентов с АБП нами было проведено проспективное исследование в условиях реальной клинической практики на базе двух медицинских центров «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», г. Москва и «Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ» Саратов в период с 2019 по 2022 гг.

АБП устанавливалась пациентам на основании установления «алкогольного» анамнеза, результатов оценки по шкалам CAGE и AUDIT, выявления маркеров печеночной патологии (стеатоз или стеатогепатит, усиление эхогенности, повышение трансамина или гаммаглутамилтранспептидазы и т.д.).

В рамках терапии АБП пациенты получали инфузционную терапию, гепатопротекторы, при необходимости — глюокортикоиды, урсодезоксихолевую кислоту. Часть пациентов в рамках инфузий получала Ремаксол 400 мл в сутки.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с АБП (код МКБ К70)
2. Возраст от 25 до 70 лет, пол мужской и женский.
3. Превышение референсных значений аммиака (PoketChem) в крови в 1,5 раза (от 80 до 300 мкмоль/л), превышение аланиновой (АЛТ) или аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз в 2 и более раз от верхней границы нормы (от 80 Ед/л).
4. Подписание информированного добровольного согласия.

Не включались в исследование пациенты, имеющие следующие клинические состояния: ВИЧ-инфекцию, сифилис, туберкулоз, острое инфекционное заболевание, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью, гепатит вирусной этиологии, механическую желтуху, аутоиммунную гемолитическую анемию (положительная реакция Кумбса), инсулиновависимый сахарный диабет, злокачественное новообразование, острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, получающие гемодиализ, любое декомпенсированное заболевание, психические расстройства, беременность, период грудного вскармливания, хирургическую патологию.

Основной анализируемый фактор: длительность госпитализации (дней). Большое количество критерии невключения было обусловлено необходимостью

нивелировать влияние других нозологий на данную точку клинико-экономической эффективности.

Фиксируемые клинические показатели, на основании которых врачом принималось решение о выписке пациента из стационара: значения активности трансаминаз (АСТ и АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), конъюгированный и неконъюгированный билирубин, результаты дискриминантной функции Маддрея (DF или ДФ) и теста связи чисел (ТСЧ). Данные показатели фиксировались на первые, пятые или десятые сутки, а также заносились в базу данных.

По результатам исследования были собраны данные 60 пациентов с АБП, из которых у 36 в составе комплексной терапии использовались ССП — препарат Ремаксол (основная группа), а 24 — не получали ССП (группа контроля).

Одной из особенностей данных РКП является отсутствие рандомизации, что может быть причиной отсутствия баланса вмешивающихся переменных между группами терапии. Отсутствие работы с такими переменными неизменно приводит к смещению оценки и ошибочным выводам, а неинтервенционный характер РКП-исследования — к наличию пропусков в данных, т.к. назначение того или иного исследования обуславливается не протоколом исследования, а мнением лечащего врача.

Статистическая обработка проведена в средах Python 3.9 и IBM SPSS v 23. С учетом особенностей данных РКП в неё были дополнительно включены этапы заполнения пропусков (множественная импутация) и псевдорандомизации в режиме 1:1 по выборке меньшего размера. Подбор пациентов осуществлялся методом расчета шансов быть рандомизированными в любую из выборок при помощи логистической регрессии с включением регистрируемых показателей трансамина, ГГТП, ЩФ, билирубина, DF Маддрея и ТСЧ. Оценка динамики клинико-инструментального статуса проводился при помощи MANOVA (V-след Пиллаи) с включением фактора динамики (визит: 1, 5 и 10 день терапии) и его взаимодействия с фактором группировки (группа * визит). Сравнение продолжительности госпитализации проведено при помощи t-критерия Стьюдента-Уэлча. Поскольку время до выписки является типом данных «time-to-event», функции выживаемости сравнивались при помощи Z-критерия Вилкоксона-Гехана.

Для оценки экономической эффективности было проведено моделирование на марковской цепи перехода между состояниями «в стационаре» и «выписан», размер генерации — 10000 пациентов. Для каждой из групп были рассчитаны вероятности выписки на каждый день при помощи анализа выживаемости Каплана-Майера. В рамках моделирования рассчитывалась стоимость терапии оставшихся в состоянии «в стационаре» пациентов. После моделирования затраты в группах сравнивались, оценивалась экономия (переплата) в основной группе по отношению к контрольной.

Пороговый уровень значимости, после которого отвергались нулевые гипотезы об отсутствии различий выбран $p=0,05$.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета АНО «Центральное бюро судебных экспертиз № 1», приказ № 65 от 10 декабря 2018 г.

Результаты

По результатам предварительного анализа имеющие в данных пропуски были признаны случайными (Критерий Литтла: $\chi^2 = 1565,9$, $p \approx 1,0$), что позволило выполнить множественную импутацию по алгоритму

MICE (Multiple Imputation by Chained Equations). Следующим этапом была проведена псевдорандомизация в режиме 1:1. Так меньшая группа (группа контроля) состояла из 24 человек, из основной группы были также выбраны 24 человека. Исходные характеристики пациентов анализируемых групп представлены в таблице 1.

Динамика показателей клинико-инструментального статуса в группах не отличалась ($V=0,35$; $F=0,87$; $p=0,614$), а в общей выборке была статистически значимой на высоком уровне ($V=0,80$; $F=6,40$; $p <0,001$).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с АБП основной и контрольной групп
Table 1. Population baseline characteristics

Показатели/ Parameter	Основная группа с ССП/ Succinate-based therapy (n=24)	Контрольная группа без ССП/ Control (n=24)
Возраст/ Age	50,71 (11,92)	51,67 (11,12)
Доля мужчин/ Male	9 (37,50 %)	6 (25,00 %)
Аммиак капиллярной крови/ Capillary blood Ammonia	99,23 (34,84)	90,95 (30,38)
Индекс Маддрея/ Maddrey's index	23,35 (14,2)	30,96 (27,44)
Тест связи чисел/ Number connection test	79,63 (25,5)	86,46 (27,06)
Аланинаминотрансфераза/ Alanine aminotransferase	138,42 (152,09)	130,44 (169,25)
Аспартатаминотрансфераза/ Aspartate aminotransferase	168,27 (99,98)	151,02 (119,74)
Щелочная фосфатаза/ Alkaline phosphatase	398,54 (367,73)	402,08 (281,99)
Гамма-глютамилтранспептидаза/ Gamma-glutamyl transpeptidase	562,8 (599,91)	421,63 (416,55)
Билирубин конъюгированный/ Direct bilirubin	36,55 (36,14)	47,99 (70,5)
Билирубин неконъюгированный/ Indirect bilirubin	39,48 (31,05)	81,25 (133,9)

Примечания: данные представлены в виде среднего (стандартного квадратичного отклонения), либо количества (%), статистически значимых различий не выявлено.

АБП — алкогольная болезнь печени. ССП — сукцинатсодержащий препарат

Note: data presented as mean (standard deviation) or count (%), there is no statistically significant difference between groups on baseline

Таблица 2. Результаты сравнения среднего времени нахождения в стационаре пациентов с АБП
Table 2. Mean hospital time comparison results comparison

Показатели/ Parameter	Общая выборка/ Overall (n=48)	Основная группа с ССП/ Succinate-based therapy (n=24)	Контрольная группа без ССП/ Control (n=24)
Дни госпитализации/Days in Hospital	14,00 (3,60)	12,79 (3,06) [†]	15,21 (3,74) [†]
Медиана выживаемости/Survival median	—	12,75	16,00

Примечания: данные представлены в виде среднего (стандартного квадратичного отклонения); [†] — различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($t=-2,45$; $df=46$; $p=0,018$). АБП — алкогольная болезнь печени. ССП — сукцинатсодержащий препарат.

Note: data presented as mean (standard deviation); [†] — differences between groups are statistically significant ($t=-2,45$; $df=46$; $p=0,018$).

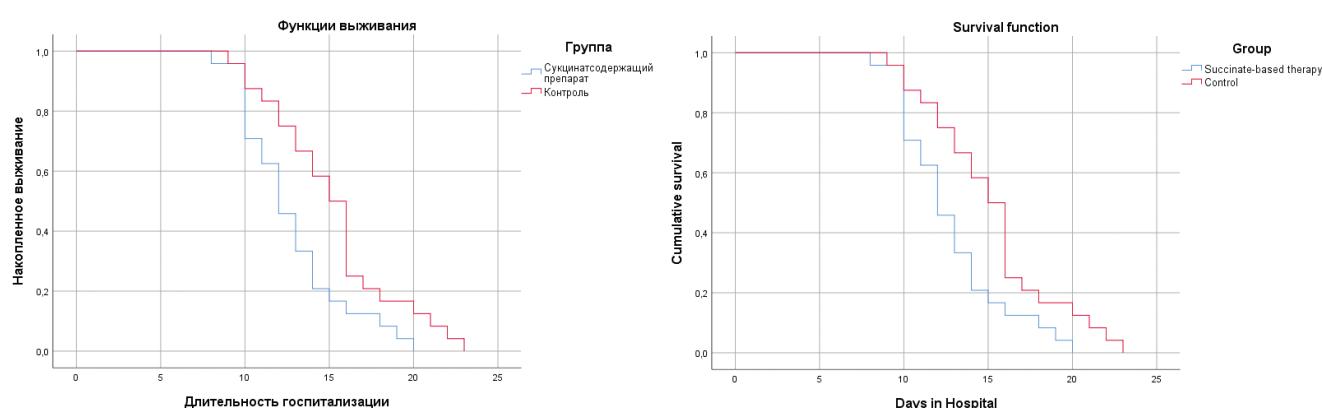


Рисунок 1. Результаты анализа выживаемости пациентов с АБП основной и контрольной групп

Figure 1. Survival comparison of group of therapies of Alcohol Hepatitis

По результатам MANOVA установлено, что фактор динамики объяснял около 80% дисперсии (частичная $\eta^2=0,799$), в то время как его взаимодействие с фактором группировки не оказывало статистически значимого влияния.

Анализ продолжительности госпитализации представлен в таблице 2.

Следующим этапом исследования был анализ выживаемости (рисунок 1). Функции выживаемости статистически значимо отличались ($Z=5,69$; $df=1$; $p=0,017$), что позволяет использовать рассчитанные вероятности (таблица 3) в моделировании.

Марковская модель, описывающая состояния «в стационаре» и «выписан», представлена на рисунке 2. Для её работы принято допущение, что пациент в единицу времени (день) имеет вероятность $\langle P_1 \rangle$ оставаться в стационаре или вероятность $\langle P_2 \rangle$ выписаться из него, иных исходов (смерть, осложнение, нежелательное явление и т.д.) не предусматривалось. Обратный переход

Таблица 3. Расчетные вероятности выписки пациентов с АБП в анализируемых группах
Table 3. Discharge probabilities in experimental and control group

День/ Day	ССП/ Succinate-based therapy	Контроль/ Control
0	0,000	0,000
1	0,000	0,000
2	0,000	0,000
3	0,000	0,000
4	0,000	0,000
5	0,000	0,000
6	0,000	0,000
7	0,000	0,000
8	0,042	0,000
9	0,000	0,042
10	0,250	0,083
11	0,083	0,042
12	0,167	0,083
13	0,125	0,083
14	0,125	0,083
15	0,042	0,083
16	0,042	0,250
17	0,000	0,042
18	0,042	0,042
19	0,042	0,000
20	0,042	0,042
21	-	0,042
22	-	0,042
23	-	0,042

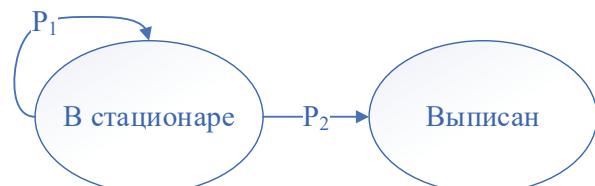


Рисунок 2. Схема цепи Маркова для моделирования

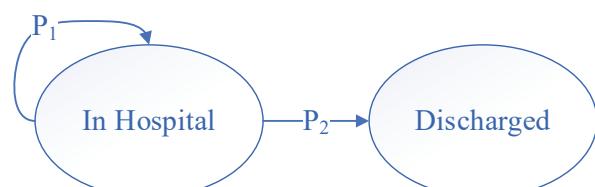


Figure 2. Markov's chain scheme

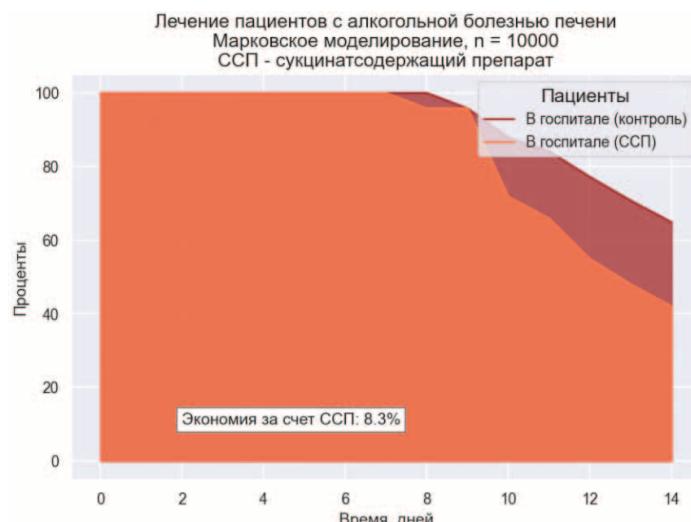


Рисунок 3. Результаты марковского моделирования процесса стационарного лечения АБП

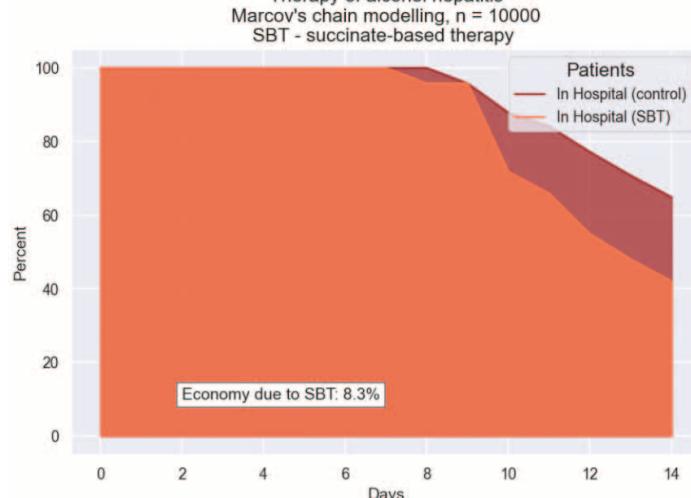


Figure 3. Markov's chain modelling of alcohol hepatitis treatment with and without succinate-based therapy

между состояниями невозможен. С учетом двух взаимоисключающих состояний ($P_1+P_2=1,0$) в таблицу 3 вынесены только вероятности выписки пациентов из стационара (P_2).

С учетом того, что среднее число дней госпитализации в общей выборке составило 14 дней, моделирование было проведено на данный период. Для расчета стоимости была выбрана клинико-статистическая группа. st04.003 «Болезни печени, невирусные (уровень 1)»: тариф 35997,97 рублей (с учетом коэффициента относительной затратоемкости, без учета остальных коэффициентов), согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов. Соответственно, стоимость койко-дня при 14-дневном пребывании в стационаре составила 2571,28 рублей.

Результат моделирования представлен на рисунке 3.

По результатам моделирования экономия затрат медицинского учреждения организации за счет сокращения сроков госпитализации на фоне применения ССП (Ремаксол 400 мл в сутки в течение 10 дней) в комплексной терапии АБП составила 8,3 %.

Обсуждение

Препараты, содержащие сукцинат в своем составе, оказывают метаболическую поддержку организму пациента при хроническом воспалении или остром состоянии. Их клиническая эффективность показана при ряде нозологий, в комплексной терапии которых они активно используются.

Основной точкой приложения ССП является оксигенативный стресс, неизменно сопровождающий АБП [12, 13]. За счет снижения активности свободнорадикального окисления, компенсации тканевой гипоксии и восстановления антиоксидантной защиты организма стоит ожидать более быстрого его восстановления и сокращения сроков госпитализации пациентов. В аналогичном исследовании [14] показано, что применение препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным эффектом способствовало снижению последствий нарушения работы печени.

Следует отметить, что нежелательных реакций, связанных с приемом ССП в настоящем исследовании, не было зарегистрировано.

В настоящем исследовании дана клинико-экономическая оценка ССП в терапии пациентов с алкогольным поражением печени. Так, за счет более ранней выписки в среднем на 2,42 дня наблюдается снижение расходов медицинской организации на 8,3 %. Аналогичные исследования показывают их экономическую эффективность за счет профилактики осложнений благодаря использованию ССП в основных схемах лечения [15], либо за счет сокращения сроков госпитализации [16]. Вместе с тем оценки клинико-экономической эффективности ССП на основе данных реальной практики до сегодняшнего времени в России не проводилось.

Представленное исследование не лишено ряда ограничений.

Во-первых, в нем учитывалась лишь клинико-статистическая стоимость. Но вместе с тем, данный показатель является интегральным и позволяет оценить весь спектр затрат медицинского учреждения, от закупки препаратов до выплаты зарплат медицинским работникам.

Во-вторых, в моделировании не учитывались вероятности смерти, осложнений и нежелательных явлений от терапии ССП. Это обусловлено малым размером групп и отсутствием указанных исходов в группах. Безусловно, РКП-исследования позволяют оценивать и нечасто встречающиеся исходы, что, по мере накопления случаев терапии с использованием ССП, позволит обновить моделирование процесса лечения пациентов с АБП в стационаре.

Выводы

По результатам клинико-экономической оценки, применение препаратов, содержащих сукцинаты в комплексной терапии АБП, позволяет медицинскому учреждению экономить до 8,3 % затрат за счет сокращения в среднем на 2,42 койко-дня сроков госпитализации пациентов.

Данное исследование может быть полезно в реальной клинической практике специалистам, как отправная точка для выбора оптимальных схем лечения пациентов с алкогольным поражением печени. По мере накопления данных реальной клинической практики возможно повторение моделирования для получения более точного результата.

Вклад авторов:

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

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>):

концепция и дизайн исследования, написание текста

Парfenov С.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>):

концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование

Тумаев И.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1542-8291>):

сбор и обработка материала, написание текста

Author Contribution:

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

Il'chenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>):

the concept and design of the study, writing the text

Parfenov S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>):

the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text editing

Tumayev I.Ye. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1542-8291>):

collection and processing of material, writing the text

Список литературы/References:

- Max G Griswold., Nancy Hullman., Caitlin Hawley et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2018; 392: 1015-1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.

2. Клинические рекомендации «Алкогольная болезнь печени у взрослых». 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/алкогольная-болезнь-печени-у-взрослых-кр-рф-2021/17060> (дата обращения 23.09.2023). Clinical recommendations "Alcoholic liver disease in adults". 2021. [Electronic resource]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/алкогольная-болезнь-печени-у-взрослых-кр-рф-2021/17060> (date of the application: 23.09.2023) [in Russian].
3. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2012; (6): 50-54. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54>. Eremina E.Yu. Alcoholic liver disease. Part 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2012; (6): 50-54. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54 [in Russian].
4. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. и др. Обзор исследований реальной клинической практики. Качественная Клиническая Практика. 2021; (1): 56-63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63. Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., et al. A review of real clinical practice research. High-Quality Clinical Practice. 2021; (1): 56-63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63 [in Russian].
5. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В. и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. Современная Онкология. 2023; 25(1): 115-122. doi: 10.26442/18151434.2023.1.202138. Sapozhnikov K.V., Sorokina I.V., Gusev A.V. et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients: evidence from real clinical practice. Modern Oncology. 2023; 25(1): 115-122. doi: 10.26442/18151434.2023.1.202138 [in Russian].
6. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2016; 2(28): 16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 2(28): 16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21 [in Russian].
7. Захаров К.И., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. и др. Обоснование применения препарата «Цитофлавин» и когнитивно-поведенческой терапии в комплексном лечении пациентов старшей группы с деформирующим коксартрозом. Успехи геронтологии. 2019; 32(3): 439-444. Zaharov K.I., Belov V.G., Parfenov Yu.A. et al. Substantiation of the use of the drug "Cytoflavin" and cognitive behavioral therapy in the complex treatment of patients of the older group with deforming coxarthrosis. The successes of gerontology. 2019; 32(3): 439-444 [in Russian].
8. Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфёнов Ю.А. и др. Разработка алгоритма оценки тяжести хронического генерализованного пародонтита у пациентов с коморбидной патологией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 8(2): 44-53. Ashour A.Z., Belov V.G., Parfenov Yu.A. et al. Development of an algorithm for assessing the severity of chronic generalized periodontitis in patients with comorbid pathology. Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 2016; 8(2): 44-53 [in Russian].
9. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л. и др. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным пит-синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(10): 27-32. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>. Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as a component of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by pit syndrome. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2020; 120(10): 27-32. doi: 10.17116/jnevro202012010127 [in Russian].
10. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцинатата в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Общая реаниматология. 2021; 17(3): 50-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64. Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., et al. The first experience of using meglumine sodium succinate in the correction of COVID-19-associated coagulopathy. General intensive care. 2021; 17(3): 50-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64 [in Russian].
11. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. Казанский медицинский журнал. 2021; 102(3): 362-372. doi: 10.17816/KMJ2021-362. Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., et al. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. Kazan Medical Journal. 2021; 102(3): 362-372. doi: 10.17816/KMJ2021-362 [in Russian].
12. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12 (4): 21-25. Bueverov A.O. Oxidative stress and its role in liver damage. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2002; 12 (4): 21-25 [in Russian].
13. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н. и др. Оксидативный стресс при алкогольной болезни печени. Биомедицинская химия. 2013; 59 (4): 452—458. Panchenko L.F., Davyдов B.V., Terebilina N.N., et al. Oxidative stress in alcoholic liver disease. Biomedical chemistry. 2013; 59 (4): 452-458 [in Russian].
14. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И. Оксидативный дистресс в патогенезе алкогольной болезни печени и пути его коррекции. Общая реаниматология. 2016; 12(1): 35-42. Smolina S.P., Petrova M.M., Sharobaro V.I. Oxidative stress in the pathogenesis of alcoholic liver disease and ways of its correction. General intensive care. 2016; 12(1): 35-42 [in Russian].
15. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М. и др. Возможности «Ремаксола» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013; 59(3): 369-374. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., et al. The possibilities of Remaxol for the prevention of toxic hepatitis in chemotherapy of cancer patients. Issues of oncology. 2013; 59(3): 369-374 [in Russian].
16. Мазина Н.К., Мазин В.П., Коваленко А.Л. Клинико-экономическая эффективность применения реамберина при неотложных состояниях по данным мета-анализа. Фармакоэкономика. 2014; 2(4): 14-19. doi: 10.30809/phe.4.2014.2. Mazina N.K., Mazin V.P., Kovalenko A.L. Clinical and economic efficiency of the use of reamberin in emergency conditions according to meta-analysis data. Pharmacoeconomics. 2014; 2(4): 14-19. doi: 10.30809/phe.4.2014.2 [in Russian].



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37
УДК [616.61-002-06:616.12-008.331.1]:616.136.7
EDN: DRTGUW



**Е.С. Левицкая^{*1}, М.М. Батюшин¹, Е.А. Синельник²,
Д.И. Закусилов³**

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— ГБУ РО Областная клиническая больница, патолого-анатомическое отделение, Ростов-на-Дону, Россия

³— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра медицинской реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания с курсом медико-социальной экспертизы, Ростов-на-Дону, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

E.S. Levitskaya^{*1}, M.M. Batiushin¹, E.A. Sinel'nik², D.I. Zakusilov³

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

²— State Budgetary Institution of the Rostov Region Regional Clinical Hospital, Pathologist-anatomical department², Rostov-on-Don, Russia

³— Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education with a Course of Medical and Social Expertise, Rostov-on-Don, Russia

Factor Analysis for Predicting the Structural Reorganization of the Microvasculature of the Kidneys in Patients with Glomerulonephritis and Arterial Hypertension

Резюме

Цель. Оценка взаимосвязи клинико-лабораторных и морфологических факторов с ремоделированием артерий почек малого диаметра у пациентов с глюмерулонефритом (ГН) и артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 105 пациентов (средний возраст $37,1 \pm 1,2$ лет) с первичным ГН и АГ, показаниями к выполнению нефробиопсии. Всем пациентам проведено стандартное нефрологическому профилю обследование, морфологическое исследование нефробиоптата с оценкой изменений почечной ткани с описанием изменений, происходящих при наличии глюмерулонефрита, соответствующее индивидуальной выраженности патологического процесса. Оценивалось наличие признаков тубулоинтерстициального компонента повреждения (или тубулоинтерстициальный компонент — ТИК) в виде тубуло-интерстициального воспаления (ТИВ), фиброза (ТИФ). Выполнена вазометрия междольковой артерии (МА). Признаком ремоделирования МА было принято считать величину комплекса интима-медиа (КИМ) более 30,43 мкм. **Результаты.** Среди клинико-лабораторных факторов риска статистически значимое влияние на вероятность увеличения КИМ имеют повышение уровня систолического артериального давления

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

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

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

(χ^2 -критерий = 5,76, $p = 0,016$), стадии АГ (χ^2 -критерий = 9,45, $p = 0,002$), уровня мочевины крови (χ^2 -критерий = 8,11, $p = 0,004$), уменьшение скорости клубочковой фильтрации (χ^2 -критерий = 5,0, $p = 0,025$), увеличение стадии хронической болезни почек (χ^2 -критерий = 10,32, $p = 0,001$). Наличие признаков прогрессирования ГН, таких как повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или белка в моче, статистически значимого влияния на риск ремоделирования МА не установило ($p > 0,05$). На вероятность увеличения КИМ МА влияют наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка (χ^2 -критерий = 7,56, $p = 0,006$), перигломерулярного гиалиноза (χ^2 -критерий = 6,96, $p = 0,008$), склероза клубочка (χ^2 -критерий = 3,9, $p = 0,048$), увеличение фиброза тубулоинтерстиция (χ^2 -критерий = 12,16, $p = 0,0005$). **Заключение.** При ГН и АГ ремоделирование сосудов почек малого диаметра происходит из-за влияния АГ и ее выраженности, тубулоинтерстициальных изменений почечной ткани. Получены новые факторы риска сосудистого ремоделирования –гломерулопатии, которые проявляются в склерозе клубочка, перигломерулярном гиалинозе и гиалинозе капиллярных петель клубочка. В то же время, воспалительные и аутоиммунные механизмы ГН не влияют на изменение сосудистой стенки. Роль АГ является определяющей в изменении структуры почек малого диаметра.

Ключевые слова: гломерулонефрит, артериальная гипертензия, ремоделирование артерий малого диаметра, междольковая артерия

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 01.06.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2024 г.

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Синельник Е.А. и др. ФАКТОРЫ РИСКА СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 30-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37. EDN: DRTGUW

Abstract

Objectives. Evaluation of the relationship of clinical, laboratory and morphological factors with remodeling of small-diameter renal arteries in patients with glomerulonephritis (GN) and arterial hypertension (AH). **Materials and methods.** The study included 105 patients (average age 37.1±1.2 years) with primary GN and hypertension who had indications for morphological investigation of kidney tissue. All patients underwent a standard examination for kidney disease, a morphological study of kidney tissue with a description of the changes that occur in the presence of glomerulonephritis, corresponding to the individual severity of the pathological process. The presence of signs of a tubulointerstitial component of damage (or tubulointerstitial component – TIC) in the form of tubulointerstitial inflammation (TIV), fibrosis (TIF) was assessed. Vasometry of the interlobular artery (IA) was performed. The value of the intima-media complex (IMC) was considered to be a sign of IA remodeling. A sign of MA remodeling was considered to be an intima-media complex (IMC) value of more than 30.43 μm . **Results.** Among clinical and laboratory risk factors, an increase in systolic blood pressure has a statistically significant effect on the likelihood of increasing IMC (χ^2 -criterion = 5.76, $p = 0.016$), arterial hypertension stage (χ^2 -criterion = 9.45, $p = 0.002$), blood urea level (χ^2 -criterion = 8.11, $p = 0.004$), decrease in glomerular filtration rate (χ^2 -criterion = 5.0, $p = 0.025$), increase in the stage of chronic kidney disease (χ^2 -criterion = 10.32, $p = 0.001$). The presence of signs of GN progression, such as an increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) or proteinuria, did not have a statistically significant effect on the risk of IA remodeling ($p > 0.05$). The increase in IA IMC is affected by the presence of hyalinosis of glomerular capillary loops (χ^2 -criterion = 7.56, $p = 0.006$), periglomerular hyalinosis (χ^2 -criterion = 6.96, $p = 0.008$), sclerosis of the glomerulus (χ^2 -criterion = 3.9, $p = 0.048$), increased fibrosis of tubulointerstitium (χ^2 -criterion = 12.16, $p = 0.0005$). **Conclusion.** In GN and AH, remodeling of small-diameter renal vessels occurs due to the influence of AH and its severity, tubulointerstitial changes in the renal tissue. New risk factors for vascular remodeling have been obtained – changes in the glomerulus. At the same time, the inflammatory and autoimmune mechanisms of GN were not associated with changes in the vascular wall. The role of hypertension is decisive in changing the structure of small-diameter kidneys.

Key words: glomerulonephritis, arterial hypertension, remodeling of small diameter arteries, interlobular artery

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2023

Accepted for publication on 17.01.2024

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Sinel'nik E.A. et al. Factor Analysis for Predicting the Structural Reorganization of the Microvasculature of the Kidneys in Patients with Glomerulonephritis and Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 30-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-30-37. EDN: DRTGUW

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ГН – гломерулонефрит, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – комплекс интима-медиа, МА – междольковая артерия, РП – белок разовой порции мочи, САД – систолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СП – белок суточной мочи, ТИВ – тубулоинтерстициальное воспаление, ТИК – тубулоинтерстициальный компонент, ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз, ХБП – хроническая болезнь почек



Введение

Система кровоснабжения почек имеет уникальную анатомо-функциональную организацию [1], которая определяет выполнение важных физиологических функций органа в условиях адекватного кровоснабжения, формирования и регулирования перфузионного

давления. Сосудистое ремоделирование структурного или функционального характера сопровождается нарушениями трофики органа и развитием в последующем органной недостаточности. Важно отметить, что мониторинг состояния артериального русла должен проводиться не только на уровне магистральных артерий,

но и микроциркуляторного русла. Генерализованное повреждение мелких артерий и артериол может приводить к необратимому ремоделированию магистральных артерий и к дисфункции почек.

Гломерулонефрит (ГН) является социально значимым заболеванием [2, 3]. Естественное течение ГН приводит к формированию хронической болезни почек, присоединению ассоциированных с ним заболеваний и состояний (артериальной гипертензии, анемии, тромбозов и др.), высокому риску смертности и стойкому нарушению трудоспособности пациентов. Известно, что патогенетической основой ГН является интрагломерулярное иммунное воспаление, вследствие чего развивается гломерулярное и последующее тубулоинтерстициальное повреждение [4]. Однако, при морфологическом исследовании выявляются не только повреждение клеток клубочка, но и изменения структуры малых артерий почек. Генез сосудистого ремоделирования артерий и артериол при ГН остается не до конца изученным [5]. Можно выделить основные предпосылки к структурной перестройке микроциркуляторного русла при ГН. Феномен «сосудистого разрежения» формирует базовую теорию изменения артерий малого калибра в ответ на тканевую перестройку зависимого органа. Данный процесс отражается в патофизиологическом механизме «форма

следует за функцией», то есть изменение формы сосудистого русла происходит в ответ на большие потребности структурно измененной ткани почек. Следующей предпосылкой ремоделирования артериального русла малого калибра является повышение уровня артериального давления (АД), которое является частым клиническим проявлением ГН. Также можно предположить влияние эндотелиотропных факторов, повышенный уровень которых наблюдается при цитокиновом воспалении вследствие аутоиммунного процесса, оксидативного стресса, действия токсических метаболитов при ГН.

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи клинико-лабораторных и морфологических факторов с ремоделированием артерий почек малого диаметра у пациентов с ГН и АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 105 пациентов с первичным ГН и АГ, 62 из которых являлись мужчинами, 43 — женщинами. Средняя продолжительность ГН составляла 4,13 [0,04; 20,0] лет. Возраст пациентов составил $37,1 \pm 1,2$ лет. На рисунке 1 представлен дизайн клинического исследования.

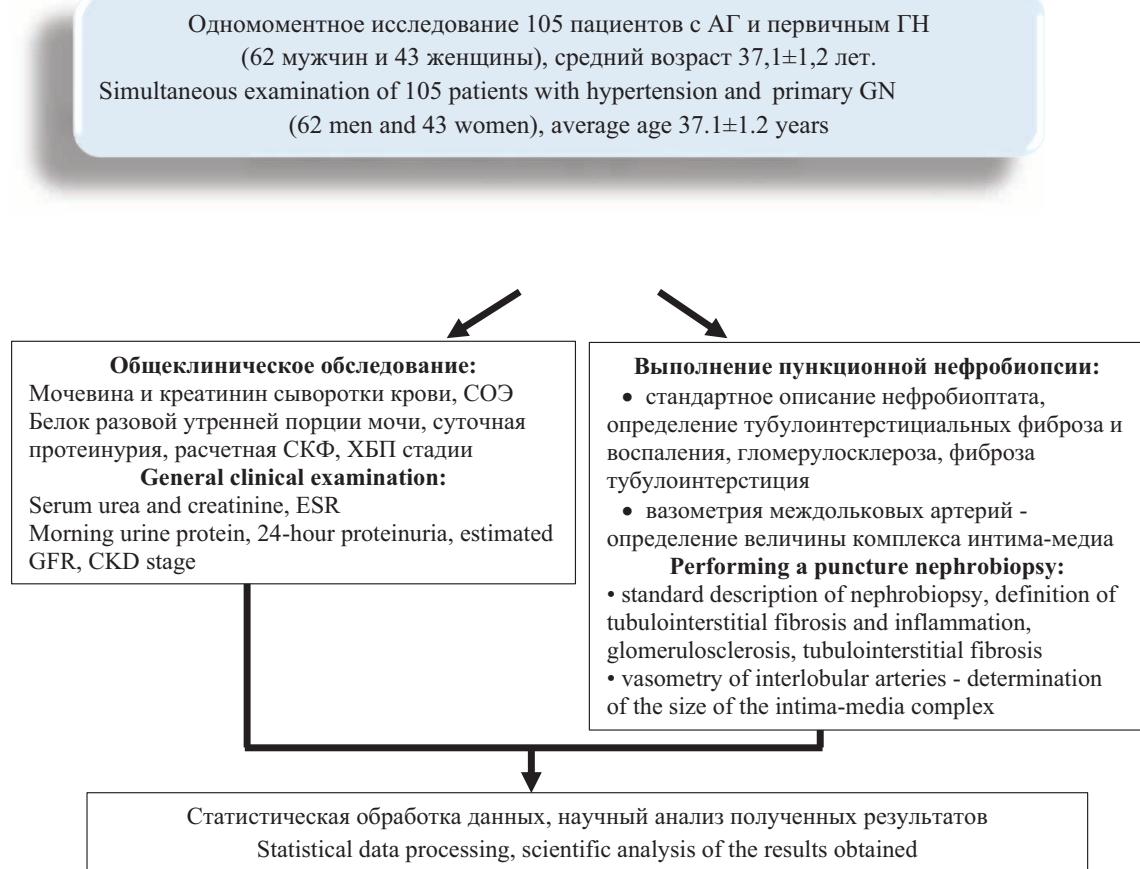


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГН — гломерулонефрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

Figure 1. Clinical study design

Note: AH — arterial hypertension, GN — glomerulonephritis, ESR — erythrocyte sedimentation rate, GFR — glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease

Критерием включения в исследование являлось наличие артериальной гипертензии и показаний к проведению пункционной нефробиопсии (наличие любого патологического мочевого осадка у пациентов с ГН (концентрация белка в разовой порции мочи более 0,033 г/л и более 150 г/сут, эритроцитурия более 3 в п/з), ХБП 1-4 стадии). Критериями невключения были наличие вторичного ГН, воспалительных заболеваний любой этиологии, сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование. Среди лабораторных данных оценивались уровни мочевины, креатинина сыворотки крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни концентрации белка разовой (РП) и суточной порций (СП) мочи. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнен с помощью формулы CKD-EPI [6]. На основании величины расчетной СКФ определялась стадия хронической болезни почек (ХБП) (KDIGO, 2012) [7]. Каждой стадии ХБП присваивался ранг. Ранг 1 соответствовал ХБП 1 стадии, ранг 2 — ХБП 2 стадии, ранг 3 — ХБП 3А стадии, ранг 4 — ХБП 3Б стадии, ранг 5 — ХБП 4 стадии. Производился учет степени и стадии АГ, регистрировался уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при первом контакте с пациентом, а также максимальное повышение САД и ДАД в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов исследования представлена в таблице 1.

Среди 105 пациентов 75 имели неконтролируемую АГ на момент включения в исследование, у 17 больных уровень АД соответствовал АГ 1 степени, у 44 пациентов — 2 степени, а у 14 — 3 степени. У 20 пациентов установлена АГ III стадии, 59 больных имели АГ II стадии, у остальных зарегистрирована АГ I стадии. Все пациенты на момент включения в исследования принимали антигипертензивную терапию.

Всем пациентам была выполнена пункционная нефробиопсия, а также вазометрия, т.е. оценка размеров сосудов почек малого диаметра. Вазометрия была выполнена на цифровом электронном микроскопе «Leica DMD108» (Leica Microsystems, Германия). Проводилось измерение внутреннего и внешнего диаметров, толщина интимы и медиа сосуда. Методом сложения величин интимы и медиа устанавливали показатель комплекса интима-медиа (КИМ). Важно отметить, что срезы микротомом нефробиоптата создавали различное сечение артерии (поперечное, продольное). Для установления истинного размера диаметра почечной артерии малого размера пользовались правилами геометрии сосуда и за истинную величину принимали наименьшую величину диаметра.

При исследовании нефробиоптата было проведено стандартное описание изменений, происходящих при наличии ГН, соответствующее индивидуальной выраженности патологического процесса. Оценивалось наличие признаков тубулоинтерстициального компонента повреждения (или тубулоинтерстициальный компонент — ТИК) в виде тубулоинтерстициального воспаления (ТИВ), фиброза (ТИФ). В таблице 2

приведены основные результаты нефробиопсии пациентов, включенных в исследование.

С учетом того, что при анализе нефробиоптата чаще встречалась междольковая артерия (МА), принято решение о регистрации показателей ремоделирования только МА для статистической однородности исследуемых данных. В качестве фактора, характеризующего структурную перестройку МА, нами регистрировалась величина КИМ МА. Средний показатель КИМ МА составил $32,26 \pm 1,34$ мкм. В исследовании оценивались ранговые значения КИМ МА, основанные на ее медиане — $30,43$ мкм. Значения КИМ МА менее $30,43$ мкм соответствовало рангу 0, значение более или равное $30,43$ мкм — рангу 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1. Клинико-лабораторный данные пациентов с ГН и АГ

Table 1. Clinical and laboratory data of patients with glomerulonephritis and hypertension

Критерий/ Criterion	Среднее значение/ Average value
САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg, Me [IQR]	128 [100; 200]
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg, Me [IQR]	82,4 [60; 120]
САД макс, мм рт.ст./ SBP max, mm Hg, Me [IQR]	152,7 [90; 240]
ДАД макс, мм рт.ст./ DBP max, mm Hg, Me [IQR]	93,7 [60; 130]
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol/l}$, Me [IQR]	104,0 [30,0; 232,7]
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l, Me [IQR]	8,0 [1,8; 38,9]
рСКФ, мл/мин/1,73м ² / eGFR, ml/min/1.73m ² , M+SD	87,1 \pm 3,9
ХБП 1 стадии, абс (%) / CKD stage 1, abs (%)	52 (49,52)
ХБП 2 стадии, абс (%) / CKD stage 2, abs (%)	31 (29,52)
ХБП 3А стадии, абс (%) / CKD stage 3A, abs (%)	9 (8,57)
ХБП 3Б стадии, абс (%) / CKD stage 3B, abs (%)	9 (8,57)
ХБП 4 стадии, абс (%) / CKD stage 4, abs (%)	4 (3,82)
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h, M+SD	24,6 \pm 18,6
Белок в РП, г/л / Protein concentration in urine sample, g/l, Me [IQR]	2,8 [0; 32,0]
Белок в СП, г/л / 24h proteinuria, g/l, Me [IQR]	3,8 [0; 26,4]

Примечание: САД — систолическое артериальное давление,

ДАД — диастолическое артериальное давление, САД_{макс} — максимальные

значения САД пациента, ДАД_{макс} — максимальные значения ДАД пациента,

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая

болезнь почек, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РП — разовая порция

мочи, СП — суточная порция мочи

Note: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, SBP

{max} — maximum values of the patient's SBP, DBP{max} — maximum values of the patient's

DBP, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease,

ESR — erythrocyte sedimentation rate

Статистический анализ данных проводили с помощью статистической программы «Statistica 10,0» («Stat Soft», США). В случае нормального распределения данные представлены как $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение), при ненормальном распределении — $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили). Для определения вероятности влияния фактора на биполярное событие был выполнен логистический регрессионный анализ с определением критерия χ^2 . Для оценки силы связи между изучаемыми переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Интерпретация силы связи производилась по величине r — при $r = 0,01-0,29$ сила связи оценивалась как слабая, $r = 0,3-0,69$ — умеренная, $r = 0,7-1,0$ — сильная. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика морфологических изменений в нефробиоптате пациентов с ГН и АГ
Table 2. Characterization of morphological changes in the nephrobioplate of patients with glomerulonephritis and hypertension

Признак */ Sign *	Распространенность, abs (%) / Prevalence, abs (%)
Расширение мезангиума/ Mesangium expansion	77 (73,3)
Склероз мезангиума/ Sclerosis of the mesangium	33 (31,4)
Увеличение размеров клубочка/ Glomerulus enlargement	41 (39,1)
Сегментарный склероз капиллярных петель клубочка/ Segmental sclerosis of capillary loops of the glomerulus	63 (60,0)
Сегментарный гиалиноз капиллярных петель клубочка/ Segmental hyalinoses of capillary loops of the glomerulus	26 (24,8)
Сращение капиллярных петель с капсулой Боумена/ Fusion of capillary loops	89 (84,8)
Облитерация капиллярных петель/ Obliteration of capillary loops	6 (5,7)
Мезангиальная гиперклеточность /Mesangial hypercellularity	62 (59,1)
Эндотелиальная гиперклеточность/ Endothelial hypercellularity	9 (8,6)
Перигломерулярный очаговый фиброз/ Periglomerular focal fibrosis	77 (73,3)
Перигломерулярный очаговый гиалиноз/ Periglomerular focal hyalinoses	21 (20,0)
Гиалиноз клубочка/ Glomerular hyalinoses	54 (51,4)
Фиброз клубочка/ Glomerular fibrosis	41 (39,1)
ТИВ/ Tubulointerstitial inflammation	64 (60,9)
ТИФ/ Tubulointerstitial fibrosis	79 (75,2)
ТИК/ Tubulointerstitial component	86 (81,9)

Примечание: * — наличие признака в исследуемой когорте пациентов
 АГ — артериальная гипертензия, ГН — гломерулонефрит, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ТИК — тубулоинтерстициальный компонент.

Note: * — presence of a sign in the study cohort of patients

Результаты и обсуждение

На основании проведенного логистического регрессионного анализа установлено, что среди клинико-лабораторных показателей статистически значимое влияние на риск увеличения КИМ имеют повышение уровня САД, измеренного при включении пациентов в исследование (χ^2 -критерий = 5,76, $p = 0,016$), стадия АГ (χ^2 -критерий = 9,45, $p = 0,002$), увеличение уровня мочевины в крови (χ^2 -критерий = 8,11, $p = 0,004$), уменьшение рСКФ (χ^2 -критерий = 5,0, $p = 0,025$) и увеличение стадии ХБП (χ^2 -критерий = 10,32, $p = 0,001$).

На основании полученных данных была сформирована таблица стратификации риска ремоделирования артерий почек малого диаметра (МА) у пациентов с ГН и АГ (табл. 3). Необходимо отметить, что за увеличение толщины КИМ МА было принято считать показатели, превышающие или равные медианным значениям МА (30,43 мкм) в исследуемой группе — ранжирующий признак. По полученным уравнениям логистической регрессии был рассчитан риск увеличения КИМ МА на основании данных клинико-лабораторных параметров.

С помощью проведенного корреляционного анализа установлено, что величина КИМ МА имеет прямую корреляционную взаимосвязь слабой силы связи

Таблица 3. Стратификация риска увеличения толщины КИМ МА при ГН, протекающем с АГ на основании клинико-лабораторных параметров

Table 3. Stratification of the risk of an increase in the thickness of IMC MA in GN occurring with AH based on clinical and laboratory parameters

Риск увеличения КИМ МА / Risk of increased IMC	Признак/ Signs			
	САД мм рт.ст./ SBP mmHg			
	100	140	160	180
Риск/ Risk, %	30,7	60,6	74,1	84,2
АГ, стадии/ Hypertension, stages				
	I	II	III	
Риск/ Risk, %	38,1	54,7	70,3	
Мочевина, ммоль/л / BUN, mmol/l				
	2	4	6	8
Риск/ Risk, %	31,6	38,35	45,6	53,0
рСКФ, мл/мин/1,73 м² / eGFR, ml/min/1,73 m²				
	100	80	60	40
Риск/ Risk, %	45,3	52,1	58,8	65,2
ХБП, ранги / eCKD, Ranks				
	1	2	3	4
Риск/ Risk, %	37,3	52,6	67,5	79,5
				5
				87,9

Примечание: ГН — гломерулонефрит, КИМ МА — комплекс интима-медиа междольковой артерии, САД — систолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

В таблице представлены величины риска утолщения КИМ МА, выраженного в процентах, в зависимости от изменений клинико-лабораторных параметров.

Note: ГН — glomerulonephritis, IMC MA — interlobular artery intima-media complex, SBP — systolic blood pressure, AH — arterial hypertension, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease
 The table presents the risk of IMC MA thickening, expressed as a percentage, depending on changes in clinical and laboratory parameters

с уровнем САД ($r = 0,29, p = 0,005$), степенью АГ ($r = 0,25, p = 0,01$), умеренной силы связи со стадиями АГ ($r = 0,39, p = 0,0001$) и ХБП ($r = 0,4, p = 0,00008$). Также была установлена обратно пропорциональная слабой силы связь с величиной рСКФ ($r = -0,26, p = 0,01$).

Обращает внимание, что повышение СОЭ, а также степень протеинурии статистически значимого влияния на риск ремоделирования МА не оказывало ($p > 0,05$).

Для реализации поставленной цели исследования был проведен анализ влияния изменения почечной ткани на риск ремоделирования артерий почек малого диаметра. Установлено, что среди всех изучаемых показателей статистически значимое влияние на повышение риска увеличения КИМ МА оказывало наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка, перигломерулярного очагового гиалиноза и склероза клубочка. Вероятность увеличения КИМ МА более 30,43 мкм при наличии гиалиноза капиллярных петель клубочка составила 31,28% (χ^2 -критерий = 7,56, $p = 0,006$), перигломерулярного гиалиноза — 33,78% (χ^2 -критерий = 6,96, $p = 0,008$), склероза клубочка — 20,4% (χ^2 -критерий = 3,9, $p = 0,048$). Более того, установлено влияние на риск увеличения КИМ с учетом длительности ГН наличие гиалиноза капиллярных петель клубочка (Gehan's Wilcoxon Test WW = -305,0, Test statistic = -2,097, $p = 0,036$, Cox-Mantel Test U = -5,66, Test statistic = -2,28, $p = 0,02$, Log-Rank Test WW = 5,66, Test statistic = 2,3, $p = 0,02$) и перигломерулярной области (Gehan's Wilcoxon Test WW = -239,0, Test statistic = -2,07, $p = 0,038$, Cox-Mantel Test U = -4,67, Test statistic = -2,28, $p = 0,02$, Log-Rank Test WW = 4,67, Test statistic = 2,29, $p = 0,02$). На рисунках 2 и 3 представлены графики, полученные при анализе Каплана-Майера.

Важным результатом исследования являлось выявление значимой статистической вероятности увеличения КИМ МА при повышении распространенности ТИФ (χ^2 -критерий = 12,16, $p = 0,0005$) (рис. 4), а также прямо пропорциональной зависимости умеренной силы связи показателей КИМ и ТИФ ($r = 0,38, p = 0,0001$).

В нашем исследовании было показано, что предпосылкой для формирования ремоделирования малого артериального русла при ГН является системный гемодинамический фактор. Во-первых, АГ приводит к повреждению интимы и меди артериального русла любого сосудистого бассейна, а наличие системной гипертензии оценивается как неблагоприятный прогностический фактор прогрессирования ремоделирования почечной ткани при многих заболеваниях [6, 7]. Во-вторых, доказанным является, что прогноз развития терминальной стадии болезни почек при ГН зависит не сколько от гломерулярных повреждений, сколько от наличия тубулярного и сосудистого интерстициального повреждения [8]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую значимость АГ, как определяющего фактора в развитии и прогрессировании ХБП [9, 10]. Однако работ, посвященных изучению АГ, как предиктора ремоделирования артерий почек малого диаметра при ГН, недостаточно [8, 11, 12, 13].

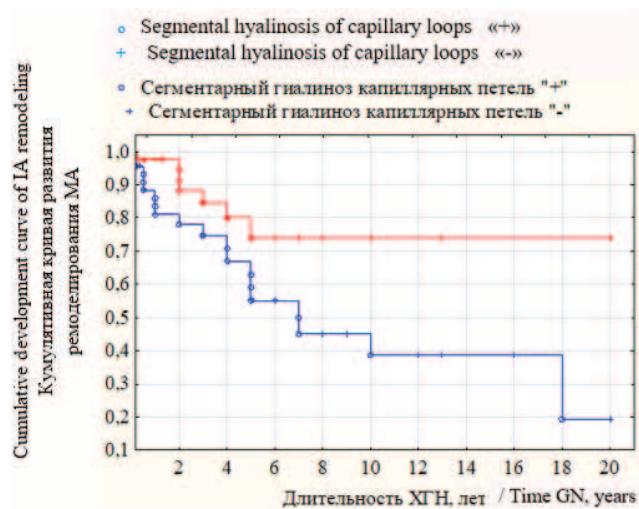


Рисунок 2. Кумулятивная кривая развития ремоделирования МА на основании наличия или отсутствия сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка

Примечание: синяя линия — наличие сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка, красная линия — отсутствие сегментарного гиалиноза капиллярных петель клубочка. ХГН — хронический гломерулонефрит, МА — междольковая артерия

Figure 2. Cumulative curve of MA remodeling development based on the presence or absence of segmental hyalinosis of glomerular capillary loops

Note: the blue line is the presence of segmental hyalinosis of the glomerular capillary loops, the red line is the absence of segmental hyalinosis of the glomerular capillary loops. GN — chronic glomerulonephritis, IA — interlobular artery

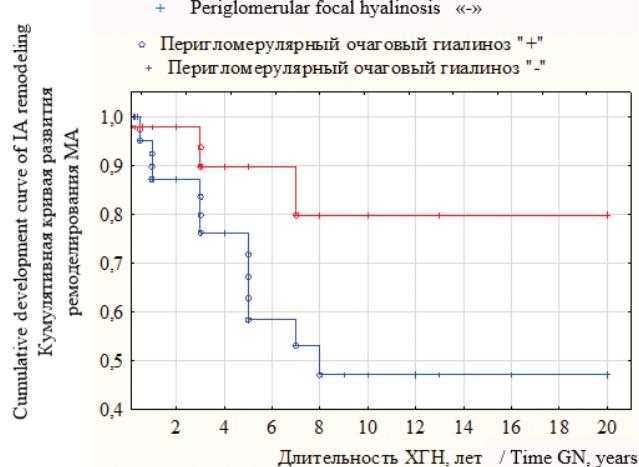


Рисунок 3. Кумулятивная кривая развития ремоделирования МА на основании наличия перигломерулярного очагового гиалиноза.

Примечание: синяя линия — наличие перигломерулярного очагового гиалиноза, красная полоса — отсутствие перигломерулярного очагового гиалиноза. ХГН — хронический гломерулонефрит, МА — междольковая артерия

Figure 3. Cumulative curve of IA remodeling development based on the presence of periglomerular focal hyalinosis.

Note: blue line — presence of periglomerular focal hyalinosis, red stripe — absence of periglomerular focal hyalinosis. GN — chronic glomerulonephritis, IA — interlobular artery

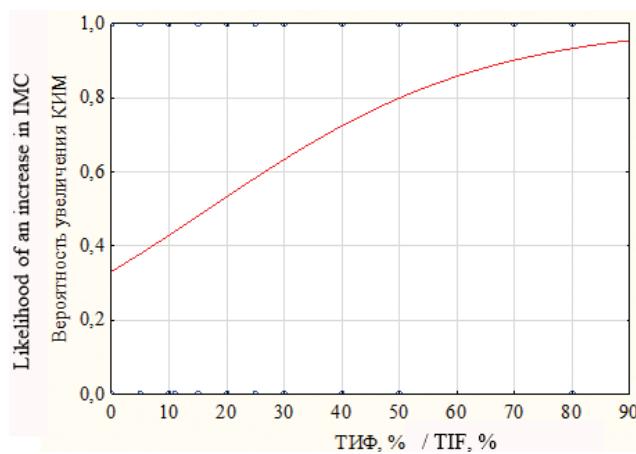


Рисунок 4. График нелинейной логистической регрессии вероятности увеличения величины КИМ МА в зависимости от распространенности ТИФ и уравнение логистической регрессии. Риск увеличения КИМ = $\exp * (-0,7 + [0,04 * \text{ТИФ} (\%)]) / (1 + \exp * (-0,7 + [0,04 * \text{ТИФ} (\%)])$

Примечание: КИМ — комплекс интима-медиа, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз

Figure 4. Graph of non-linear logistic regression of the probability of increasing the value of intima-media complex of the interlobular artery depending on the prevalence of tubulointerstitial fibrosis and the logistic regression equation. Risk of increased intima-media complex (IMC) = $\exp * (-0,7 + [0,04 * \text{tubulointerstitial fibrosis (TIF) (\%)}) / (1 + \exp * (-0,7 + [0,04 * \text{tubulointerstitial fibrosis (\%)})]$

Note: IMC — intima-media complex, TIF — tubulointerstitial fibrosis

В работе Zhuang Y и соавторов (2020г) представлен анализ факторов, влияющих на ремоделирование внутривечной гемодинамики при вторичном ГН, ассоциированном с вирусом гепатита В [8]. В данном исследовании была оценена тяжесть повреждения артерий почек малого диаметра при морфологическом анализе нефробиоптата. На основании выраженной структурной перестройки малого артериального русла производилось ранжирование пациентов в группы исследования. Установлено, что наиболее выраженное ремоделирование артерий почек малого диаметра было связано с высоким уровнем АД, концентрацией креатинина сыворотки и тубулоинтерстициальными повреждениями. Более того, на протяжении $94,2 \pm 47,1$ месяцев оценивались клинические исходы пациентов с вторичным ГН. Многомерным регрессионным анализом было установлено, что повышение сывороточного креатинина (1,011, 1,007–1,016), наличие АГ (1,767, 1,004–3,108) и ремоделирование артерий почек малого диаметра (2,194, 1,062–4,530) были независимыми предикторами неблагоприятных событий у пациентов.

В другом исследовании были изучены косвенные данные состояния микроциркуляторного русла по ультрасонографическим признакам у пациентов с ХБП, 82% пациентов среди которых имели гломерулонефрит [11]. В результате исследования установлено, что повышение резистивного индекса по сегментарным

и междоловым артериям имело прямую зависимость с возрастом ($r = 0,435, p = 0,0063$), пульсовым давлением ($r = 0,303, p = 0,022$), атрофией почечной ткани ($r = -0,275, p = 0,038$) и отрицательную связь с нарушением функции почек ($r = -0,402, p = 0,0018$). В заключении авторы указывают, что наибольшую значимость в увеличении резистивного индекса малых артерий имеют тубулоинтерстициальные изменения и снижение фильтрационной функции.

Определение взаимосвязи ремоделирования артерий почек малого диаметра и тубулоинтерстициальных изменений и АГ были показаны в ряде других научно-исследовательских работ с сопоставимыми результатами выше приведенных исследований [12, 13]. Однако, в большинстве исследований целью являлось установление самого факта наличия изменения артерий почек малого диаметра или сопоставление неинвазивных методик биопсии почек по определению ремоделирования артерий без анализа взаимосвязи выраженности этих изменений с выраженной АГ.

Также установлена зависимость гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений с проявлениями ремоделирования КИМ МА. В частности, показано, что по мере развития и прогрессирования гиалиноза капиллярных петель клубочка, перигломерулярного гиалиноза и склероза клубочка, а также ТИФ чаще развивается ремоделирование КИМ МА. Данное обстоятельство скорее предполагает встраивание сосудистого ремоделирования при ГН в общий процесс перестройки почечной паренхимы и не является доказательством влияния именно иммуноопосредованных факторов при ГН. А наличие АГ и появление взаимосвязи встречаемости ремоделирования МА с длительностью и выраженной АГ (по стадии и степени) очевидно определяет большую роль именно гемодинамического влияния на ремоделирование МА при ГН. Для большей уверенности в данной гипотезе в перспективе необходимо провести исследования, которые бы оценивали состояние КИМ МА у пациентов с ГН без АГ. Вероятно, меньшие проявления сосудистого ремоделирования в таком случае были бы дополнительным аргументом в пользу важности гемодинамического фактора в развитии перестройки МА у пациентов с ГН.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что при ГН, протекающем с АГ, риск ремоделирования сосудов почек малого диаметра зависит от степени и стадии АГ, а также длительности заболевания. Также ремоделирование артерий малого диаметра ассоциируется с проявлениями ремоделирования почечной ткани на фоне ГН в виде тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза. Вместе с тем, было показано, что уровень протеинурии не ассоциируется с изменением ТИМ МА.

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

Синельник Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>): формирование идеи и концепции рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

Закусилов Д.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>): формирование идеи и концепции 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.

Sinel'nik E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-5065>): Formation of the idea and concept of the manuscript, verification of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Zakusilov D.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-9204>): Formation of the idea and concept of the manuscript, verification of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript.

Список литературы/References:

1. Кафаров Э.С., Вагабов И.У., Федоров С.В. стереоанатомический анализ артериальной системы почки человека. Пермский медицинский журнал. 2015; XXXII (2): 63-69.
Kafarov E.S., Vagabov I.U., Fedorov S.V. Stereoanatomical analysis of the arterial system of the human kidney. Perm Medical Journal. 2015; XXXII (2): 63-69 [in Russian].
2. Баяндурова К.М., Батюшин М.М., Сарвилина И.В. и др. Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клинико-морфологических характеристик хронического глюмерулонефрита. Нефрология. 2018;22(5):64-70. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70.
Bajandurova KM, Batiushin MM, Sarvilina IV. et al. Evaluation of the relationship between blood VCAM-1 levels and clinical and morphological characteristics of chronic glomerulonephritis. Nephrology. 2018; 22 (5): 64-70. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-64-70 [in Russian].
3. Гадаборшева Х.З., Левицкая Е.С., Батюшин М.М., и др. Анализ взаимосвязи почечного ремоделирования и белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1) при хронических первичных глюмеруло-нефритах. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 292-299. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299.
Gadaborsheva H.Z., Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Antipova N.V., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Sarvilina I.V. et al. Analysis of the relationship between renal remodeling and vascular adhesion-1 protein (VAP-1) in chronic primary glomerulonephritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017; 7(4): 292-299. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299 [in Russian].
4. Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая. Нефрология. 2019; 23(4): 9-26.
doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26.
Smirnov AV, Natochin JuV. Nephrology: fundamental and clinical. Nephrology. 2019; 23(4): 9-26. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26 [in Russian].
5. Chade AR. Small vessels, big role: renal microcirculation and progression of renal injury. Hypertension. 2017; 69(4): 551-563.
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08319.
6. Чазова И.Е., Кисляк О.А., Подзолков В.И., и др. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. Системные гипертензии. 2023; 20(1): 5-19.
doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.
Chazova I.E., Kislyak O.A., Podzolkov V.I., et al. Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus statement on patient management. Systemic Hypertension. 2023; 20(1): 5-19. doi: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19. [in Russian].
7. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., и др. Резистентная артериальная гипертония у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология. 2019; 23(1): 37-44. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44.
Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., et al. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology. 2019; 23(1): 37-44. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44. [in Russian].
8. Zhuang Y, Liu B, Yu Y et al. Severity of Intrarenal Arterial Lesions Can Predict the Clinical Prognosis of Hepatitis B Virus-Associated Glomerulonephritis: A Retrospective Study. Kidney Dis. 2021; 7: -77. doi: 10.1159/000509088.
9. Vettoretta S, Caldirola L, Zanoni F et al. Patients with Hypertensive Nephropathy and Chronic Kidney Disease Might Not Benefit from Strict Blood Pressure Control. Kidney Blood Press Res. 2018; 43: 1706-1715. doi: 10.1159/000495388.
10. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(6): 938-947. doi: 10.20996/1819-6446-2020-11-06.
Batiushin MM. Chronic kidney disease: the current state of the problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16(6): 938-947. doi: 10.20996/1819-6446-2020-11-06.
11. Bigé N, Lévy PP, Callard P et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2012; 13: 139. doi: 10.1186/1471-2369-13-139.
12. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S et al. The Resistive Index Is a Marker of Renal Function, Pathology, Prognosis, and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients. International Journal of Nephrology. 2012; Article ID 139565. doi: 10.1155/2012/139565.
13. Gigante A, Barbano B, Di Mario F et al. Renal parenchymal resistance in patients with biopsy proven glomerulonephritis: Correlation with histological findings. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016; 29(3): 469-474. doi: 10.1177/0394632016645590.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51

УДК 616.127-005.8

EDN: NOXREH

**Е.О. Налесник*, А.Н. Репин**

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Отделение амбулаторной кардиологии, Томск, Россия

ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Е.О. Nalesnik*, А.Н. Repin

Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Department of Ambulatory Cardiology, Tomsk, Russia

Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions

Резюме

Обоснование. Острое повреждение миокарда (ОПМ) является перипроцедурным осложнением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Его частота и связь с прогнозом заболевания особенно важны в связи с низким риском ишемических событий в этой когорте пациентов. Тем не менее, по данным литературы существуют значительные различия в критериях ОПМ и инфарктом миокарда (ИМ) 4а типа, и, соответственно, их частоте и их прогностическом значении. **Цель.** Изучить частоту и величину ОПМ при плановых ЧКВ по уровню перипроцедурного повышения кардиоспецифических ферментов (КСФ), а также определить связь ОПМ с отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое открытое ретроспективное когортное исследование, включившее 435 пациентов (367/84,4% мужчин, средний возраст $58,3 \pm 8,6$ лет) из регистра плановых ЧКВ, у которых была отслежена динамика КСФ в перипроцедурный период. ОПМ диагностировалось при повышении уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (СК-МВ) или сердечного тропонина I (cTn I) $>1\times 99$ перцентиль URL (Upper Reference Limit — верхний референтный предел), при этом регистрировался уровень повышения КСФ $>1, 2, 3, 4$ или $>5\times 99$ перцентиль URL. Повышение КСФ $>5\times 99$ перцентиль URL оценивалось как значительное ОПМ, а при наличии клинических и визуализирующих доказательств новой потери жизнеспособного миокарда — как перипроцедурный ИМ. Далее был рассчитан относительный риск (RR) отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, смерти, а также клинически значимых кровотечений и вновь диагностированных злокачественных онкологических заболеваний в течение 5 лет после индексных ЧКВ в зависимости от уровня перипроцедурного повышения КСФ. Корреляция между ОПМ и вышеперечисленными конечными точками была обобщена с помощью анализа Каплана-Мейера. **Результаты.** Частота перипроцедурного ОПМ, диагностированного по повышению КСФ $>1\times 99$ перцентиль URL составила 40,2 %, $>2\times 99$ перцентиль URL — 9,7 %, $>3\times 99$ перцентиль URL — 6,7 %, $>4\times 99$ перцентиль URL — 4,8 %, $>5\times 99$ перцентиль URL — 3,5 %, ИМ 4а типа — у 2 пациентов (0,46 %). Выявлена ассоциация «большого» ОПМ ($>5\times 99$ перцентиль URL) с сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе и смертельными, в течение 3-х лет после планового ЧКВ: для острого инфаркта миокарда (ОИМ) RR составил 6,516, доверительный интервал (CI) [2.375-17.881]; для смерти от сердечно-сосудистых причин RR — 6,538, CI [1.695-25.227]. Показана ассоциация «умеренного» ОПМ (>3 , но $<5\times 99$ перцентиль URL) с острыми ишемическими собы-

*Контакты: Елена Олеговна Налесник, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

*Contacts: Elena O. Nalesnik, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>

тиями в течение 3-х лет после планового ЧКВ: для ОИМ RR составил 4,073, CI [1.598-10.378]. Выявлена ассоциация «незначительного» ОПМ (>1 , но $<3 \times 99$ перцентиль URL) с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет после индексного ЧКВ: RR 2,319; CI [1.248-4.310]. Выявлена ассоциация отдаленных тромботических событий, таких как тромбоз стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах), окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причины повторного вмешательства в течение 5 лет после индексного ЧКВ — с большинством подгрупп ОПМ. Анализ Каплана-Мейера выявил зависимость клинически значимых кровотечений в течение 5 лет после индексного ЧКВ от развития «умеренного» ОПМ ($p=0,003$), а также ассоциацию не сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет после индексного ЧКВ с «незначительным» ОПМ ($p=0,007$). **Заключение.** Регистрация уровня перипроцедурного повышения КСФ должна проводится при плановых ЧКВ не только с целью диагностики и прогнозирования острых и отдаленных ишемических событий, но и для оценки риска развития окклюзии стентов, клинически значимых кровотечений, прогностически важной сопутствующей патологии и смерти в отдаленный (5-летний) период с целью выделения групп пациентов, требующих активного наблюдения, дополнительного обследования и подбора схемы оптимального лечения на амбулаторном этапе реабилитации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, перипроцедурное повреждение миокарда, MB фракция креатинфосфокиназы, сердечный тропонин

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 05.12.2023 г.

Принята к публикации 24.01.2024 г.

Для цитирования: Налесник Е.О., Репин А.Н. ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИПРОЦЕДУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 38-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51. EDN: NOXREH

Abstract

Background. Periprocedural myocardial injury (PMI) is an acute complication of percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with stable coronary artery disease. Its frequency and relationship with the prognosis of the disease are especially important in elective interventions due to the low risk of ischemic events in this cohort of patients. However, according to the literature, there are significant differences in the criteria for PMI and type 4a myocardial infarction (MI), and, accordingly, their frequency and their prognostic value. **Aim.** To study the frequency and magnitude of PMI during elective PCI in terms of the level of periprocedural increase in cardiospecific biomarkers, as well as to determine the relationship of PMI with long-term adverse events in patients with chronic coronary artery disease. **Materials and methods.** A single-center open retrospective cohort study was conducted, which included 435 patients (367/84.4 % men, mean age 58.3±8.6 years) from the elective PCI registry. PMI was diagnosed with an increase in the level of creatine phosphokinase MB fraction (CK-MB) or or cardiac troponin I (cTn I) $>1 \times 99$ percentile URL (Upper Reference Limit), while the level of increase in biomarkers $>1, 2, 3, 4$ or $>5 \times 99$ percentile URL was recorded. An increase in biomarkers $>5 \times 99$ URL percentile was assessed as a large PMI, and in the presence of clinical and imaging evidence of new loss of viable myocardium, as periprocedural MI type 4a. Depending on the level of periprocedural increase in biomarkers, the relative risk (RR) of developing long-term (within 5 years after index PCI) adverse cardiovascular events, death, as well as clinically significant bleeding and newly diagnosed malignant oncological diseases was calculated. In addition, the correlation between PMI and the above endpoints was summarized using Kaplan-Meier analysis. **Results.** The frequency of periprocedural PMI diagnosed by increased biomarkers $>1 \times 99$ percentile URL was 40.2%, $>2 \times 99$ percentile URL — 9.7%, $>3 \times 99$ percentile URL — 6.7%, $>4 \times 99$ percentile URL — 4.8 %, $>5 \times 99$ percentile URL — 3.5 %, type 4a MI — in 2 patients (0.46 %). An association of "major" PMI ($>5 \times 99$ percentile URL) with cardiovascular complications within 3 years after elective PCI, including fatal ones, was revealed: for acute myocardial infarction (AMI), RR — 6.516, confidence interval (CI) [2.375-17.881]; for death from cardiovascular causes RR — 6.538, CI [1.695-25.227]. An association of "moderate" PMI (>3 , but $<5 \times 99$ URL percentile) with acute ischemic events within 3 years after elective PCI was shown: for AMI, RR was 4.073, CI [1.598 — 10.378]. An association of "minor" AKI (>1 , but $<3 \times 99$ URL percentile) with newly diagnosed malignant oncological diseases within 5 years after index PCI was revealed: RR 2.319; CI [1.248-4.310]. An association of late thrombotic events, such as stent thrombosis (index and re-interventions), stent occlusion (index and non-index) as a reason for re-intervention within 5 years after index PCI, was found with most PMI subgroups. Kaplan-Meier analysis of the dependence of clinically significant bleeding within 5 years after index PCI on the development of "moderate" PMI ($p=0.003$), as well as the association of non-cardiovascular death within 5 years after index PCI with "minor" PMI ($p=0.007$). **Conclusion.** Registration of periprocedural increase in cardiac biomarkers should be carried out during planned PCI not only for the purpose of diagnosing and predicting acute and late ischemic events, but also for assessing the risk of developing stent occlusion, clinically significant bleeding and prognostically important comorbidities in the long-term (5-year) period in order to identification of groups of patients requiring active monitoring, additional examination and selection of an optimal treatment regimen at the outpatient stage of rehabilitation.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, periprocedural myocardial injury, creatine kinase-MB, cardiac troponin

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.12.2023

Accepted for publication on 24.01.2024

For citation: Nalesnik E.O., Repin A.N. Frequency and Prognostic Value of Acute Periprocedural Myocardial Injury in Elective Percutaneous Coronary Interventions. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 38-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-38-51. EDN: NOXREH

зОПМ — значимое острое повреждение миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение, КСФ — кардиоспецифические ферменты, КШ — коронарное шунтирование, нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда, ОБВ — окклюзия боковых ветвей, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПМ — острое повреждение миокарда, ОПП — острое почечное повреждение, ССС — сердечно-сосудистая смерть, уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭХО-КГ — эхокардиография, ACS — acute coronary syndrome, Adj OR — скорректированное отношение шансов, АМИ — acute myocardial infarction, CABG — Coronary Artery Bypass Graft Surgery, CI (Confidence Interval) — доверительный интервал, CI-AKI — contrast-induced acute kidney injury, СК-МВ (MB creatine kinase) — МВ фракция креатинфосфокиназы, сTn I (cardiac Troponin I) — сердечный тропонин I, сTnT (cardiac Troponin T) — сердечный тропонин T, CVD — death from cardiovascular causes, ECHO-CG — echocardiography, HR — отношение риска, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) — глобальная некоммерческая организация, разрабатывающая и внедряющая научно обоснованные рекомендации по клинической практике при заболеваниях почек, MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое и мозговое событие, MI — myocardial infarction, PACE (patient centered endpoint) — пациентоориентированная комбинированная конечная точка, PCI — percutaneous coronary interventions, PMI — periprocedural myocardial injury, UDMI — универсальное определение инфаркта миокарда, URL (Upper Reference Limit) — верхний референтный предел, RR (Relative Risk) — относительный риск



Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) постепенно становится основным методом реваскуляризации коронарных артерий и считается безопасной процедурой с низким уровнем серьезных процедурных осложнений [1], которую можно выполнять даже в амбулаторных условиях. Осложнения ЧКВ, такие как острый тромбоз стента, коронарная перфорация, инсульт и смерть, являются критическими, но возникают редко. Напротив, перипроцедурное острое повреждение миокарда (ОПМ) является частым осложнением, вызванным дистальной эмболизацией, окклюзией боковых ветвей, расслоением, тромбом или по-reflow [2-4]. Хотя «большие» ОПМ обычно являются вторичными по отношению к техническим процедурным осложнениям ЧКВ, у подавляющего большинства пациентов с повышенными уровнями биомаркеров нет ангиографических признаков процедурных осложнений [5]. Как показали магнитно-резонансные исследования сердца, существуют две различные локализации процедурного мионекроза со средним размером инфаркта примерно 5 % от массы левого желудочка, в равной степени возникающие в двух местах: первая прилегает к месту вмешательства и является вторичной по отношению к окклюзии эпикардиальной боковой ветви, тогда как вторая расположена ниже места вмешательства и, вероятно, связана с нарушением микроциркуляции [6].

Несколько академических групп представили основанные на консенсусе эксперты определения перипроцедурного повреждения миокарда и инфаркта, включая различные биомаркеры, такие как МВ фракция креатинфосфокиназы (СК-МВ) или сердечный тропонин (сTn), различные их пороги и необходимость или отсутствие оценки визуализации сердца, что приводит к значительным различиям с точки зрения чувствительности и специфичности предлагаемых методов диагностики [7-10]. В соответствии с выбранным определением, в недавних исследованиях сообщалось о высокой вариабельности частоты перипроцедурного ОПМ или перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ), также называемого «ИМ типа 4а» [11, 12], которые были

связаны [3, 9, 11] или не были связаны [13, 14] с неблагоприятными ишемическими событиями и долгосрочной смертностью.

Классификация пороговых повышений биомаркеров с дополнительными критериями или без них как серьезное ОПМ или перипроцедурный ИМ имеет потенциальные последствия для пациентов и врачей, когда используется в качестве показателя качества помощи, а также для разработки и соответствующей оценки новых методов лечения в клинических исследованиях. Однако прогностическая значимость повышения кардиоспецифических ферментов (КСФ) с точки зрения повторных сердечно-сосудистых событий и долгосрочной смертности все еще обсуждается. В нескольких исследованиях была показана тесная связь повышения СК-МВ после ЧКВ с последующими сердечно-сосудистыми событиями [8]. К сожалению, СК-МВ больше не используется в большинстве медицинских учреждений. Четвертое Универсальное определение рабочей группы по инфаркту миокарда [9] включило сTn в качестве биомаркера выбора, поскольку он является более чувствительным и специфичным КСФ для раннего выявления некроза миокарда и, таким образом, облегчает раннюю диагностику и сортировку пациентов с острой болью в груди. Таким образом, по умолчанию он стал единственным биомаркером, рутинно доступным в перипроцедурных условиях. Эта повышенная чувствительность может позволить обнаруживать тонкие различия между устройствами в клинических испытаниях. Однако попытки раскрыть прогностическое значение повышения тропонина, связанного с коронарным вмешательством, отдельно или в сочетании с другими критериями, дают противоречивые результаты. Более того, хотя большинство исследователей в основном согласны с тем, что определение перипроцедурного ИМ должно иметь связь с ранней и поздней смертностью, остается спорным вопрос о том, является ли эта связь причиной или просто отражает прогностическую значимость более тяжелого атеросклероза.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), направленные на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, составляют

самую большую популяцию, подвергающуюся этой процедуре. У них относительно низкий риск ишемических событий по сравнению с другими пациентами, нуждающимися в ЧКВ, в связи с этим именно в этой группе пациентов особенно важна оценка риска перипроцедурного ОПМ и его прогностическое значение [15].

Целью данного исследования было изучить частоту и величину ОПМ при плановых ЧКВ по уровню перипроцедурного повышения КСФ, таких как МВ фракция креатинфосфокиназы (СК-МВ) или сердечного тропонина (сTn), а также определить связь ОПМ с отдаленными неблагоприятными событиями у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца.

Материал и методы

Было проведено одноцентровое открытое ретроспективное когортное исследование, включившее 435 пациентов из регистра плановых ЧКВ, выполненных на базе отделения реабилитации НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ) Российской академии наук. Из них 367 человек (84,4%) были мужчины, средний возраст пациентов $58,3 \pm 8,6$ лет. Основным критерием включения явилась доступность данных обследования и лечения пациентов на стационарном этапе, включая динамику кардиоспецифических ферментов. Критерием исключения были экстренные вмешательства, связанные с установленным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС). Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских наук (№ 126 от 14.12.2008г). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты, включенные в регистр, дали информированное согласие на долгосрочное наблюдение.

ЧКВ выполняли по стандартной методике. Выбор стента с лекарственным покрытием, техника и использование дополнительных устройств и препаратов были оставлены на усмотрение оператора. Перед ЧКВ все пациенты получали аспирин и ингибитор Р2Y12 (клопидогрел или тикагрелор). Процедурную антикоагулянтную терапию проводили нефракционированным гепарином или бивалирудином.

Исходная характеристика пациентов и выполненных индексных эндоваскулярных вмешательств представлена в таблице 1.

Поражение индексных участков коронарных артерий в исследуемой группе пациентов было представлено атеросклерозом de novo — у 360 (82,7%), рестенозами и окклюзиями коронарных шунтов — у 31 (7,1%), рестенозами и окклюзиями ранее установленных стентов — у 24 (5,5%) пациентов. Для 38 (8,7%) пациентов индексное ЧКВ явилось вторым этапом реваскуляризации миокарда.

Заборы крови на КСФ (СК-МВ и сTn I) проводились исходно, через 12, 24, 48 часов после вмешательства. Количественно СК-МВ определялась фотометрическим

методом на автоанализаторе Konelab 60i, сTnI — при помощи тест-системы ELISA (Biomerica, США). 99 перцентиль верхнего референтного предела (URL) для СК-МВ составлял 25 Ед/л, для сTnI — 1,0 Нг/мл. ОПМ диагностировалось при повышении уровня СК-МВ или сTn I $>1\times99$ перцентиль URL, при этом регистрировался уровень повышения КСФ $>1, 2, 3, 4$ или $>5\times99$ перцентиль URL. Повышение КСФ $>5\times99$ перцентиль URL оценивалось как значительное ОПМ, а при наличии клинических и визуализирующих доказательств новой потери жизнеспособного миокарда — как перипроцедурный ИМ [7, 9]. Регистрировалась частота острых перипроцедурных осложнений, классифицированных как технические (в области целевой коронарной артерии), местные (в месте периферического артериального доступа) и клинические (болевой синдром в грудной клетке, реакция артериального давления, нарушения ритма сердца, аллергические реакции, острое почечное повреждение (ОПП) и другие). Перипроцедурное ОПП устанавливалось согласно критериям KDIGO 2012г [16].

Через 5 лет после индексного ЧКВ оценены исходы заболевания посредством телефонного интервью и анализа медицинской документации. Первичными конечными точками была 5-летняя выживаемость пациентов, частота смерти от сердечно-сосудистых событий (ССС) и частота смерти от иных причин. Вторичными конечными точками были острые перипроцедурные осложнения, выявленный тромбоз и рестеноз стентов, в том числе и установленных в течение последующего срока наблюдения, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), а также частота клинически значимых кровотечений и вновь диагностированных онкологических заболеваний. Комбинированными конечными точками были MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое и мозговое событие, включающая в себя ССС, ОКС и ОНМК, а также PACE (patient centered endpoint) — пациенто-ориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, ОИМ и ОНМК. Кроме того, было оценено количество повторных вмешательств у пациентов исследуемых групп через 1 год и 5 лет после индексного ЧКВ, а также проанализированы основные причины поражения участков коронарных артерий, явившихся индексными при повторных вмешательствах.

Непрерывные данные отображались как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), или как медиана с межквартильным размахом (Ме (Q1-Q3) (в зависимости от нормальности распределения). Категориальные данные были выражены в процентах. Различия в непрерывных переменных были проверены с помощью t-критерия независимых выборок (нормальные данные) или U-критерия Манна-Уитни (асимметричные данные). Точно так же парные переменные были проверены с помощью t-критерия парных выборок (нормальные данные) или критерия знакового ранга Уилкоксона (асимметричные данные).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, поражения коронарного русла и индексных ЧКВ
Table 1. Baseline Patient Characteristics, Coronary Lesions, and Index PCI

Показатели/ Parameters	Группа/ Group n=435
Возраст, годы/ Age, years, M±SD (min-max)	58,3±8,6 (32-81)
Индекс массы тела/ Body mass index, Me (Q1-Q3)	28,6 (25,8-31,7)
Отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям/ Family history of cardiovascular diseases, n/%	198 / 46,2
Курение на момент вмешательства/ Smoking, n/%	141 / 32,4
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus, n/%	101 / 23,3
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ History of acute cerebrovascular accident, n/%	32 / 7,4
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension, n/%	391 / 89,9
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation, n/%	72 / 16,6
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73м ² / Glomerular filtration rate (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1.73 m ² , n/%	33 / 7,7
Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease, n/%	54 / 12,4
Мультифокальный атеросклероз/ Multifocal atherosclerosis, n/%	92 / 21,2
Индекс коморбидности Charlson/ Charlson Comorbidity Index, Me (Q1-Q3)	3 (2-4)
Постинфарктный кардиосклероз/ Previous myocardial infarction, n/%	309 / 71
Предшествующая реваскуляризация миокарда/ Previous myocardial revascularization, n/%	
– ЧКВ/PCI	134 / 30,8
– операция КШ/ CABG	94 / 21,6
– ЧКВ + операция КШ/ PCI + CABG	31 / 7,1
– 9 / 2,1	
Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс по NYHA/ Chronic heart failure, NYHA functional class, n/%	
– 1	279 / 64,1
– 2	140 / 32,2
– 3	16 / 3,7
Количество пораженных бассейнов коронарных артерий/ Number of affected areas of the coronary arteries, n/%	
– 1	116 / 26,7
– 2	155 / 35,6
– 3	164 / 37,7
Анатомия поражения коронарного русла/ Anatomy of a coronary lesion: n/%	
– Ствол левой коронарной артерии/ Main left coronary artery	22 / 5,06
– Передняя нисходящая артерия / Anterior descending artery	336 / 77,2
– Огибающая артерия/ Circumflex artery	269 / 61,8
– Правая коронарная артерия / Right coronary artery	300 / 68,9
Index SYNTAX, Me (Q1-Q3)	11 (7-16,5)
Фракция выброса левого желудочка по ЭХО-КГ/ Left ventricular ejection fraction according to ECHO-CG, %, Me (Q1-Q3)	62 (56-66)
n/%	
≥ 50%	386 / 89,15
40-49%	35 / 8,08
< 40%	12 / 2,8
Сосуд-мишень/ Target vessel, n/%	
– Ствол левой коронарной артерии/ Main left coronary artery	11 / 2,5
– Передняя нисходящая артерия/ Anterior descending artery	211 / 48,5
– Огибающая артерия/ Circumflex artery	145 / 33,3
– Правая коронарная артерия/ Right coronary artery	197 / 45,3
Вмешательство на хронической окклюзии/ Intervention on chronic occlusion, n/%	110 / 25,3
Стенты с лекарственным покрытием/ Drug-eluting stents, n/%	565 / 86
Длина индексного стента/ Index stent length, мм, M±SD (min-max), Me (Q1-Q3)	33±16,1(12-107) 28 (23-38)
Диаметр индексного стента/ Index stent diameter, мм, M±SD (min-max), Me (Q1-Q3)	3,15±0,3 (2,5-5) 3 (3-3,5)
Полная реваскуляризация/ Complete revascularization, n/%	252 / 58,1
Объем введенного контрастного средства/ Volume of injected contrast, мл, Me (Q1-Q3)	250 (200-300)

Примечание: M±SD — среднее ± стандартное отклонение; min-max — минимальное и максимальное значение показателя; Me (Q1-Q3) — медиана с межквартильным размахом; CKD-EPI — уравнение, разработанное Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек для расчета скорости клубочковой фильтрации почек, ЧКВ — прескожные коронарные вмешательства, КШ — коронарное шунтирование, NYHA — стадии хронической сердечной недостаточности по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; Index SYNTAX — шкала, разработанная на основе результатов исследования SYNTAX (согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией); ЭХО-КГ — эхокардиография

Note: M±SD — mean ± standard deviation; min-max — minimum and maximum value of the parameters; Me (Q1-Q3) — median with interquartile range; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration is a research group with interests in measurement and estimation of GFR (Glomerular Filtration Rate); PCI — percutaneous coronary interventions; CABG — Coronary Artery Bypass Graft Surgery; NYHA — stage of chronic heart failure according to the functional classification of the New York Heart Association; Index SYNTAX — scale developed based on the results of the SYNTAX study (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery); ECHO-CG — echocardiography

Пропорциональные различия в категориальных переменных сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (точный критерий Фишера использовался, когда частота одной или нескольких ячеек была меньше пяти). Относительный риск (RR) рассчитывался при помощи таблиц сопряженности с расчетом значения границ 95% доверительного интервала (CI). Корреляция между ОПМ и конечными точками была обобщена с помощью анализа Каплана-Мейера. Все значения вероятности были двусторонними, $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты

Частота перипроцедурного ОПМ, диагностированного по повышению КСФ $>1\times99$ перцентиль URL составила 40,2 %, $>2\times99$ перцентиль URL — 9,7 %, $>3\times99$ перцентиль URL — 6,7 %, $>4\times99$ перцентиль URL — 4,8 %, $>5\times99$ перцентиль URL — 3,5 %. Перипроцедурный ИМ 4а типа согласно критериям 4-го универсального определения ИМ [9] был диагностирован у 2 пациентов (0,46 %).

Частота основных острых осложнений индексного ЧКВ представлены на рисунке 1.

Отдаленные неблагоприятные события, произошедшие в течение 5 лет после индексного ЧКВ, представлены на рисунке 2.

По данным контрольных ангиографических исследований, выполненных в течение 5 лет после индексного ЧКВ, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий *de novo* был выявлен у 123 (29,4%) пациентов. Подострый тромбоз (до 30 дней после ЧКВ) стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) произошел у 5 (1,15%); поздний тромбоз (от 30 дней до 1 года после ЧКВ) — у 18 (4,1%); очень поздний тромбоз (в сроки более 1 года после ЧКВ) — у 22 (5,1%) пациентов.

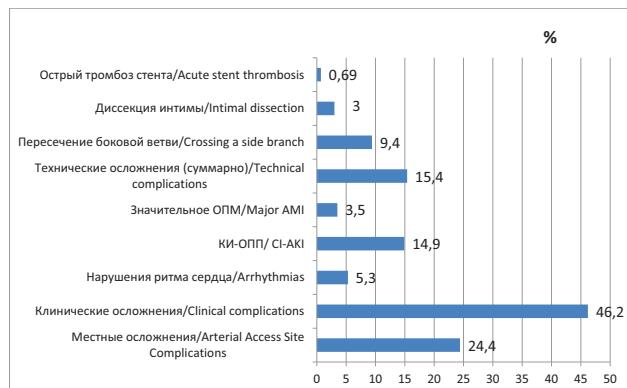


Рисунок 1. Острые осложнения индексных чрескожных коронарных вмешательств

Примечание: ОПМ — острое повреждение миокарда; КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение.

Figure 1. Acute complications of index percutaneous coronary interventions

Note: AMI — acute myocardial injury; CI-AKI — contrast-induced acute kidney injury.

Через 1 год после индексного ЧКВ гемодинамически значимые рестенозы индексных стентов были выявлены у 15 (3,5%) пациентов, а окклюзии индексных стентов — у 5 (1,2%). Через 5 лет после индексного ЧКВ их количество составило 30 (7,1%) и 14 (3,3%) пациентов, соответственно.

Повторные вмешательства в течение первого года после индексного ЧКВ были выполнены у 85 (19,9%) пациентов, а в течение 5 лет — у 154 (36,5%). При этом 18 (4,3%) пациентам было выполнено коронарное шунтирование (КШ) и 139 (32,9%) — эндоваскулярные вмешательства. Причины повторных реваскуляризаций представлены на рисунке 3.

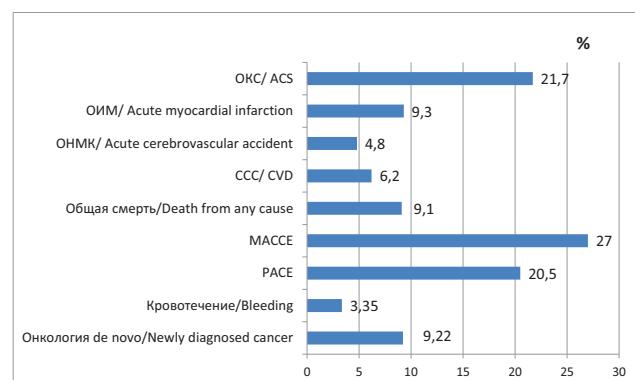


Рисунок 2. Отдаленные неблагоприятные события в течение 5 лет после индексного чрескожного коронарного вмешательства

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ССС — смерть от сердечно-сосудистых причин; MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — большое сердечно-сосудистое событие; PACE (patient centered endpoint) — пациент-ориентированная комбинированная конечная точка.

Figure 2. Long-term adverse events within 5 years after index percutaneous coronary interventions

Note: ACS — acute coronary syndrome; CVD — death from cardiovascular causes; MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events; PACE — patient centered endpoint.

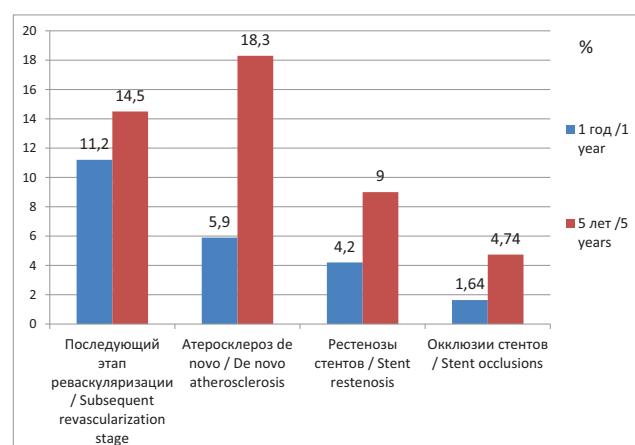


Рисунок 3. Причины повторных реваскуляризаций через 1 год и 5 лет после индексного ЧКВ

Figure 3. Causes of repeat revascularizations 1 year and 5 years after index PCI

Таблица 2. Риск развития отдаленных неблагоприятных событий в зависимости от величины острого перипроцедурного повреждения миокарда при плановых ЧКВ**Table 2.** The risk of development of long-term adverse events depending on the magnitude of acute periprocedural myocardial injury during elective PCI

	RR	CI	S	P
ОПМ >5x99 перцентиль URL / PMI >5x99 percentile URL				
MACCE в течение 3 лет после индексного ЧКВ / MACCE within 3 years after index PCI	4,486	[1.680-11.977]	0,501	0,006
ССС в течение 3 лет после индексного ЧКВ / CVD within 3 years after index PCI	6,538	[1.695-25.227]	0,689	0,046
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	6,516	[2.375-17.881]	0,515	0,003
PACE в течение 3 лет после индексного ЧКВ / PACE within 3 years after index PCI	3,850	[1.371-10.809]	0,527	0,024
Тромбоз стентов (индексных и неиндексных) в течение 5 лет наблюдения / Thrombosis of stents (index and non-index) during 5 years of follow-up	3,158	[1.307-7.629]	0,450	0,037
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	5,143	[1.702-15.539]	0,564	0,024
ОПМ >4x99 перцентиль URL / PMI >4x99 percentile URL				
MACCE в течение 4 лет после индексного ЧКВ / MACCE within 4 years after index PCI	2,359	[1.009-5.517]	0,433	0,045
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	4,073	[1.598-10.378]	0,477	0,011
PACE в течение 5 лет наблюдения / PACE during 5 years of follow-up	2,046	[1.154-3.627]	0,292	0,042
Тромбоз стентов (индексных и неиндексных) в течение 5 лет наблюдения / Thrombosis of stents (index and non-index) during 5 years of follow-up	2,658	[1.165-6.062]	0,421	0,042
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	5,482	[1.659-18.110]	0,610	0,024
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	2,907	[1.404-6.021]	0,372	0,017
ОПМ >3x99 перцентиль URL / PMI >3x99 percentile URL				
ОИМ в течение 3 лет после индексного ЧКВ / AMI within 3 years after index PCI	2,715	[1.113-6.622]	0,455	0,040
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	3,657	[1.314-10.183]	0,522	0,032
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	2,433	[1.203-4.919]	0,359	0,038
ОПМ >2x99 перцентиль URL / PMI >2x99 percentile URL				
Окклюзии стентов (индексных и неиндексных) как причина повторного вмешательства в течение 5 лет наблюдения / Occlusion of stents (index and non-index) as a reason for re-intervention during 5 years of follow-up	4,042	[1.331-12.273]	0,567	0,029
ОПМ >1x99 перцентиль URL / PMI >1x99 percentile URL				
Вновь диагностированные злокачественные онкологические заболевания в течение 5 лет наблюдения / Newly diagnosed malignant oncological diseases during 5 years of follow-up	2,319	[1.248-4.310]	0,316	0,0062
Второй этап реваскуляризации как причина повторного вмешательства в течение 1 года после индексного ЧКВ / Second-stage revascularization as a reason for re-intervention within 1 year after index PCI	1,933	[1.137-3.323]	0,274	0,0059

Примечание: RR — относительный риск; CI — доверительный интервал; S — стандартная ошибка относительного риска; p — уровень значимости; ОПМ — острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел; MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения; ССС — смерть от сердечно-сосудистых причин; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; PACE — пациент-ориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Note: RR — relative risk; CI — confidence interval; S — standard error of relative risk; p — significance level; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit; MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events including cardiovascular death, acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident; CVD — death from cardiovascular causes; AMI — acute myocardial infarction; PCI — percutaneous coronary interventions; PACE — patient centered endpoint, including death from any cause, acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident.

Далее нами был оценен риск развития отдаленных неблагоприятных событий по годам в течение 5 лет после индексного ЧКВ в зависимости от уровняperi-процедурного ОПМ. Наиболее значимые ассоциации представлены в таблице 2.

Таким образом, мы видим, что ОПМ >1 , но ≤ 3 x99 перцентиль URL не ассоциировано с отдаленными ишемическими осложнениями плановых ЧКВ, то

есть является незначительным по уровню повышения КСФ, так и мало значимым для прогноза. «Умеренное» ОПМ (>3 , но ≤ 5 x99 перцентиль URL) ассоциировано с ОКС и ОИМ в течение 3х лет после индексного ЧКВ. А «большое» ОПМ (>5 x99 перцентиль URL) ассоциировано не только с отдаленными неблагоприятными ишемическими событиями, но и с сердечно-сосудистой смертью в средне-срочном периоде наблюдения.

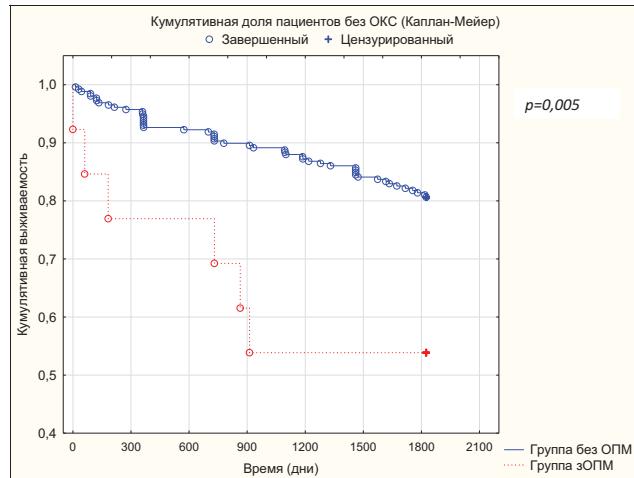


Рисунок 4. Кривые Каплана-Майера для новых случаев ОКС в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ ($>5\times 99$ перцентиль URL), $p=0,005$

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

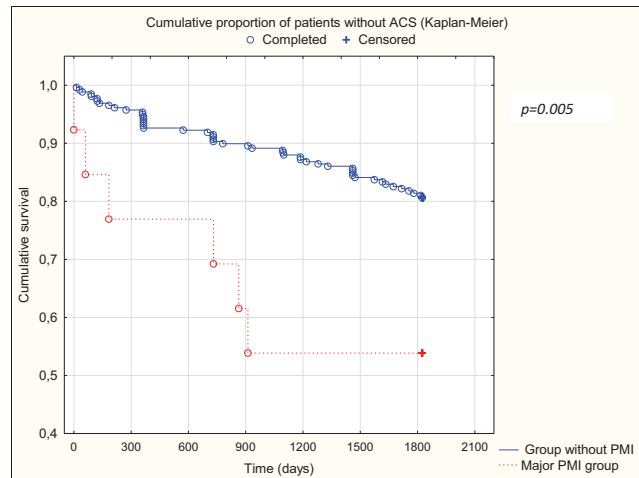


Figure 4. Kaplan-Meier curves for new cases of ACS up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group ($>5\times 99$ percentile URL), $p=0.005$

Note: ACS — acute coronary syndrome; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

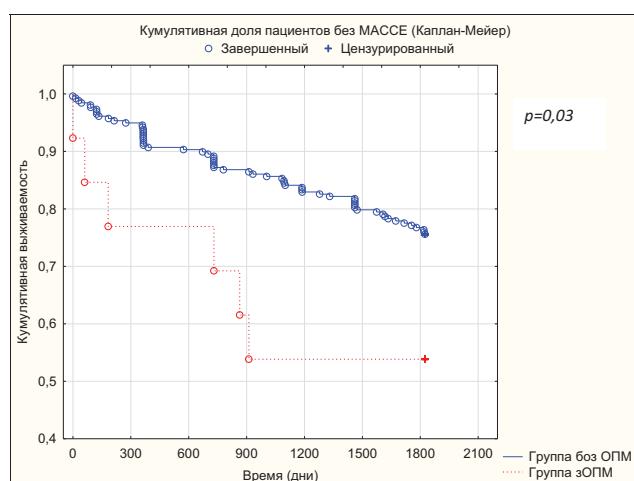


Рисунок 5. Кривые Каплана-Майера для новых случаев MACCE в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ ($>5\times 99$ перцентиль URL), $p=0,03$.

Примечание: MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

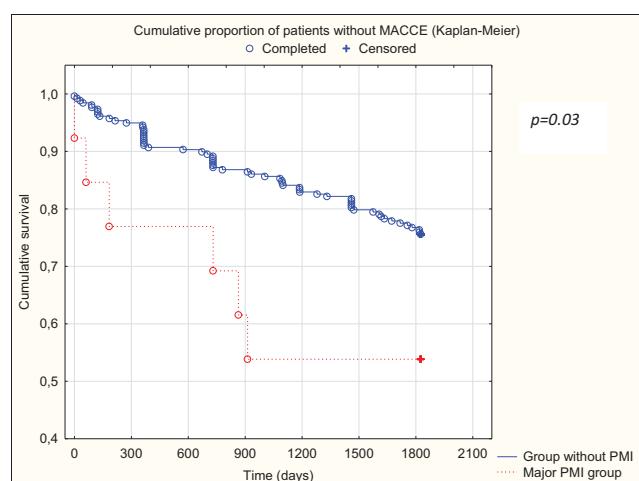


Figure 5. Kaplan-Meier curves for new cases of MACCE up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group ($>5\times 99$ percentile URL), $p=0.03$.

Note: MACCE — Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events including cardiovascular death, acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

Это позволило выделить 3 основные группы ОПМ: «незначительное» (нОПМ), «умеренное» (уОПМ) и «большое» или значимое (зОПМ).

Далее мы сравнили кривые выживаемости по методу Каплана-Майера для первичных и вторичных конечных точек (ОИМ, ОКС, ССС, смерть от всех причин, не сердечно-сосудистая смерть, MACCE, PACE,

клинически значимые кровотечения), полученных за 5-летний период наблюдения пациентов после индексного ЧКВ, в зависимости от группы ОПМ. При этом за нулевую (базовую) группу сравнения была принята группа пациентов без перипроцедурного ОПМ. Наиболее значимые результаты этого анализа представлены на рисунках 4-8.

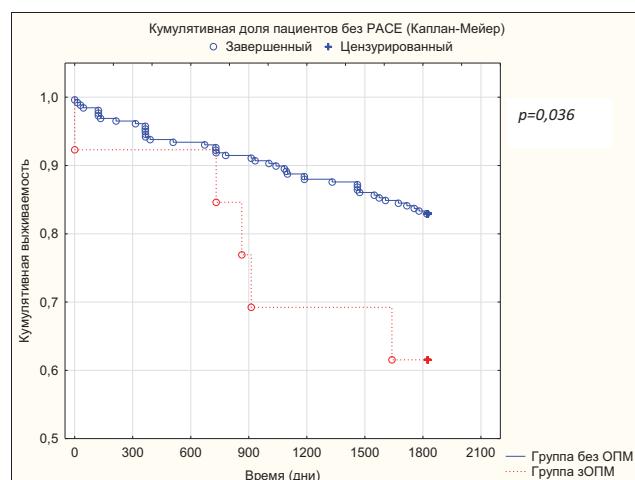


Рисунок 6. Кривые Каплана-Майера для новых случаев PACE в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой значимого ОПМ ($>5 \times 99$ перцентиль URL), $p=0,036$.

Примечание: PACE — пациентоориентированная комбинированная конечная точка, включающая смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; зОПМ — значимое острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

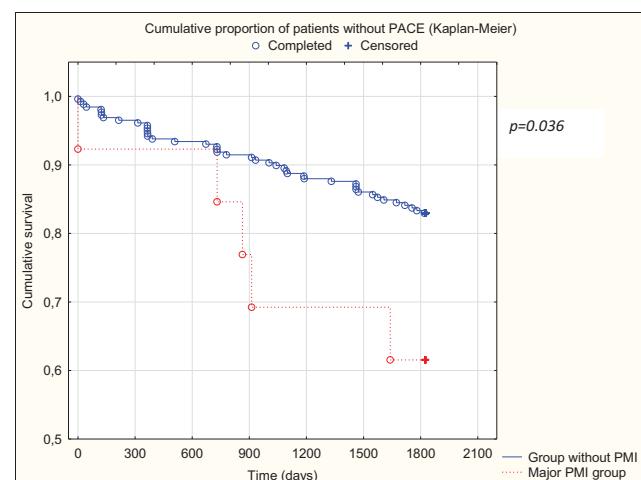


Figure 6. Kaplan-Meier curves for new cases of PACE up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «major» PMI group ($>5 \times 99$ percentile URL), $p=0,036$.

Note: PACE — patient centered endpoint, including death from any cause, acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident; PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

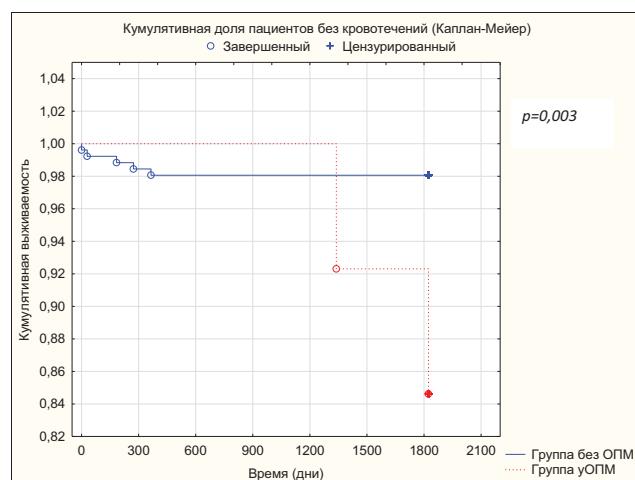


Рисунок 7. Кривые Каплана-Майера для клинически значимых кровотечений в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой умеренного острого ОПМ (>3 , но $\leq 5 \times 99$ перцентиль URL), $p=0,003$.

Примечание: ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

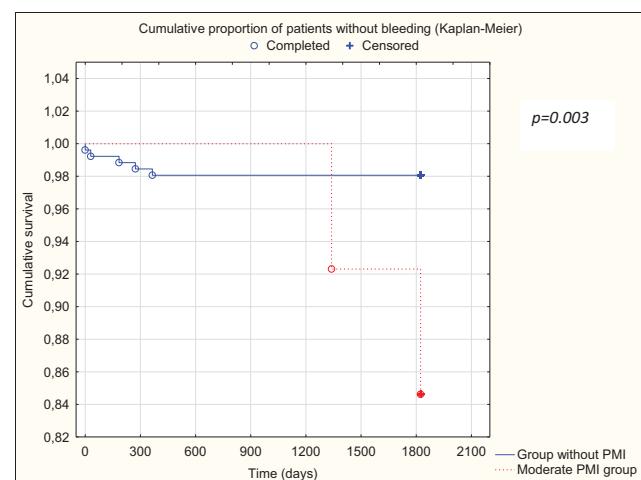


Figure 7. Kaplan-Meier curves for clinically significant bleeding up to 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with the «moderate» PMI group (>3 , but $\leq 5 \times 99$ percentile URL), $p=0,003$.

Note: PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

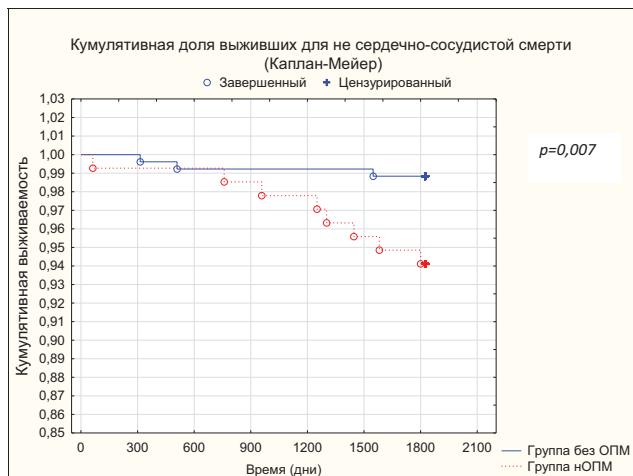


Рисунок 8. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для не сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет после индексного ЧКВ по 2 группам: сравнение группы без повышения КСФ (группа 0) с группой незначительного ОПМ (>1 , но $\leq 3 \times 99$ перцентиль URL), $p=0.007$.

Примечание: ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КСФ — кардиоспецифические ферменты; нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда; URL — верхний референтный предел

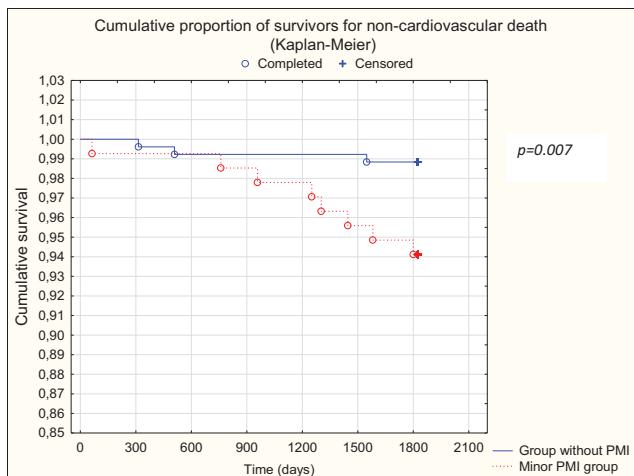


Figure 8. Survival curves for non-cardiovascular death at 5 years after index PCI in 2 groups: comparison of no cardiac biomarkers elevation group (group 0) with «minor» PMI group (>1 but $\leq 3 \times 99$ percentile URL), $p=0.007$.

Note: PCI — percutaneous coronary intervention; PMI — periprocedural myocardial injury; URL — upper reference limit

По данным проведенного анализа мы видим, что нОПМ ассоциировано со смертью от не сердечно-сосудистых событий, уОПМ — с клиническими значимыми кровотечениями, а зОПМ — с большими неблагоприятными ишемическими событиями в отдаленный (5-летний) период после индексного ЧКВ.

Обсуждение полученных результатов

Частота перипроцедурного ОПМ в нашем исследовании составила 40,2 % при повышении КСФ $>1 \times 99$ перцентиль URL и 3,5 % при повышении $>5 \times 99$ перцентиль URL. Перипроцедурный ИМ 4а типа согласно критериям 4-го универсального определения ИМ [9] был диагностирован у 2 пациентов (0,46 %).

Несмотря на отсутствие каких-либо четких доказательств, Универсальное определение инфаркта миокарда (UDMI) 2007г. определяло ИМ типа 4а при повышении КСФ (сTn или СК-МВ) в 3 раза превышающим соответствующий URL [17]. Эта радикальная позиция была смягчена в последних версиях — 3-м и 4-м UDMI [7, 9] — в которых ИМ типа 4а требует увеличения значений сTn более чем в 5 раз по сравнению с 99 перцентилем URL у пациентов с исходным уровнем сTn в пределах нормальных значений или 20 % повышение у лиц с высоким, но стабильным уровнем сTn до ЧКВ, связанное с «вспомогательными критериями», такими как признаки новой ишемии миокарда, либо изменения ЭКГ, визуализации, либо наличие процедурных осложнений, вызывающих снижение коронарного кровотока (коронарная диссекция, окклюзия крупной эпикардиальной артерии или окклюзия/тромб

боковой ветви, нарушение коллатерального кровотока, slow flow или no-reflow, дистальная эмболизация). Постпроцедурное повышение значений КСФ без дополнительных критериев считается необходимым для установления диагноза «процедурного повреждения миокарда».

В 2013г. Американское Общество сердечной ангиографии и вмешательств (SCAI) выпустило консенсусный документ экспертов, оспаривающий определение перипроцедурного ИМ, предложенное рабочей группой UDMI [8]. Поскольку пороговый уровень сTn после ЧКВ, превышение которого влияет на долгосрочный прогноз, не был установлен, в этом документе предпочтение отдавалось СК-МВ для оценки клинически значимых событий после ЧКВ. Согласно этому документу клинически значимый ИМ, возникший в период после ЧКВ, определялся как ИМ, сопровождаемый повышением СК-МВ $>10 \times 99$ перцентиль URL или с более низким порогом ($>5 \times 99$ перцентиль URL) у пациентов с появлением новых патологических зубцов Q в >2 смежных отведениях (или новой стойкой блокады левой ножки пучка Гиса, развившейся после ЧКВ).

В 2018г был опубликован консенсусный документ Академического исследовательского консорциума-2 (ARC-2) [18], авторы которого отмечали, что в последние годы сTn постепенно заменяет СК-МВ в качестве предпочтительного биомаркера повреждения миокарда в клинической практике, и предложили в качестве разумного порога уровней сTn $\geq 35 \times 99$ перцентиль URL для перипроцедурного ИМ, связанного с ЧКВ. Также требовался один вспомогательный критерий в дополнение к абсолютному повышению сTn ≥ 35

для подтверждения диагноза перипроцедурного ИМ («ограничивающие поток» ангиографические осложнения в крупном эпикардиальном сосуде или ветви диаметром $>1,5$ мм, новые значимые зубцы Q (или эквиваленты) связанные с процедурой, или существенная новая аномалия движения стенки на эхокардиографии, связанная с процедурой).

Таким образом, частота перипроцедурного ИМ при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС) варьирует в зависимости от определения и используемого сердечного биомаркера. Для ИМ 4а типа согласно 3-му UDMI частота составила 7% при использовании высокочувствительных сTnT [3] и 10% для сTnT [12], тогда как при определении перипроцедурального ИМ по рекомендациям SCAI частота составляла только 1,5–2,9% [3, 11]. Последние литературные данные показали, что среди 4404 пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ [19], перипроцедурный ИМ, определяемый 3-м UDMI, 4-м UDMI, ARC-2 и SCAI, наблюдался у 18,0%, 14,9%, 2,0% и 2,0% пациентов соответственно.

Как и в случае ИМ 4а типа, существует ряд различных определений перипроцедурного повреждения миокарда у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ. 4-й UDMI [9] определяет перипроцедурное ОПМ как любое повышение сTn $>1 \times 99$ -го перцентиля URL после ЧКВ у пациентов с нормальными исходными значениями (до ЧКВ). ARC-2 определил значительное перипроцедурное повреждение миокарда при гораздо более высоком пороге повышения сTn после ЧКВ ($\geq 70 \times 99$ -го перцентиля URL) [18]. Как и ожидалось, частота перипроцедурного повреждения миокарда также варьируется в зависимости от определения и используемого кардиального биомаркера: 2,9% в соответствии с критериями ARC-2 [11], от 20 до 43% для сердечного тропонина Т (сTnT) [20], от 14 до 52% для сTnI [21] и от 78 до 85% для высокочувствительного сTnT [22].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует консенсус в отношении определения перипроцедурного инфаркта и повреждения миокарда, при этом определения SCAI и ARC-2 предусматривают гораздо более высокие пороги повышения КСФ после ЧКВ по сравнению с 4-м UDMI.

Одним из ключевых критериев для диагностики ИМ 4а типа у пациентов с ХКС после ЧКВ по 4-му UDMI [7] является новая ишемия миокарда, о чем свидетельствуют данные коронарной ангиографии, соответствующие перипроцедурным осложнениям, ограничивающим кровоток, таким как коронарная диссекция, окклюзия крупной эпикардиальной артерии, окклюзия/тромбоз боковой ветви, нарушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация. ARC-2 [18] представил подробные критерии для определения ограничивающих поток коронарных ангиографических осложнений у пациентов с ЧКВ с подозрением на перипроцедурный ИМ.

Как показали данные исследований, основными причинами перипроцедурного ОПМ и ИМ 4а типа

являются окклюзия боковых ветвей (ОБВ) и дистальная эмболизация. ОБВ считается наиболее частой причиной ИМ типа 4а у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ [23, 24], а его влияние на исход вмешательства зависит от размера окклюзированных боковых ветвей. Частота возникновения ОБВ может быть связана с выбором типа стента, а также с типом процедуры (например, хроническая тотальная окклюзия, ротационная атерэктомия и т. д.) и сегментом-мишенью, таким как средняя треть левой передней нисходящей коронарной артерии с наибольшей плотностью боковых ветвей [25]. Дистальная коронарная эмболизация внутристеночным тромбом и атероматозным материалом может привести к феноменам no-reflow/slow-flow во время ЧКВ у пациентов с ХКС. Показано, что на настоящий момент эмболизацию полностью невозможно предотвратить, несмотря на текущую антикоагулянтную и антитромбоцитарную дополнительную терапию и использование аспирационных или защитных устройств [26].

Однако, согласно современным представлениям, осложнения ЧКВ, выявляемые при ангиографии, не всегда могут быть связаны с повышением сердечных биомаркеров, а повышение КСФ может происходить из-за разрушения бляшки и местного повреждения сосудов без каких-либо явных коронарноангиографических осложнений [10]. Методы внутристеночной визуализации могут быть использованы для дополнения результатов коронарной ангиографии в понимании патофизиологии осложнений ЧКВ [27].

Ангиографически подтвержденные технические осложнения в нашем исследовании, включившие острый тромбоз стента (0,7%), диссекцию интимы (3%), пересечение боковой ветви (9,4%) и другие, в целом были зарегистрированы у 15,4% пациентов. При этом значимое ОПМ $>5 \times 99$ перцентиль URL выявлено только у 3,5% пациентов.

Кроме того, хроническое повышение значений высокочувствительных сTnT/I может наблюдаться у 30% пациентов из-за сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как хроническая болезнь почек, диабет, структурное заболевание сердца, заболевание скелетных мышц, злокачественные новообразования и пожилой возраст [28, 29].

Недавно опубликованный большой метаанализ показал, что повышение значений СК МВ и сTn после ЧКВ было независимо связано со смертностью от всех причин в течение 1 года, при этом следующие комбинации кратности повышения КСФ были прогностическими для исхода: СК-МВ ≥ 5 и сTn ≥ 35 , СК-МВ ≥ 10 и сTn <70 , и СК-МВ ≥ 5 и сTn $\geq 70 \times 99$ перцентиль URL [11].

Silvain J. и соавт., 2021 [30] также провели объединенный анализ, ориентированный на оценку повышения уровня сTn после ЧКВ (анализируя набор исследований, отличный от исследования Garcia-Garcia HM и соавт. 2019 [11]), включивший 9081 пациент с ХКС, перенесших ЧКВ. Частота ИМ 4а типа в подгруппе из 2316 пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ с нормальными исходными значениями сTn,

составила 12,7 %, и его возникновение было сильным независимым предиктором смертности от всех причин через 1 год (скорректированное отношение шансов (Adj OR) 3,21, 95 % CI [1,42–7,27], $p = 0,005$). Эти результаты подтверждают прогностическую значимость порога отсечения $>5 \times 99$ -го процентиля URL повышения уровня сTn после ЧКВ, выбранного 4-м UDMI для определения ИМ типа 4а. Частота

перипроцедурного повреждения миокарда (определенного как повышение сTn после ЧКВ $>1 \times 99$ -го процентиля URL по 4-му UDMI) у пациентов с ХКС с нормальными исходными значениями сTn составила 52,8 % (79,8 %, если анализ был выполнен с использованием высокочувствительного сTn), но перипроцедурное повреждение миокарда не было связано со смертностью от всех причин в течение 1 года [30].

Таблица 3. Ассоциация перипроцедурного повреждения миокарда с осложнениями и выживаемостью пациентов в течение 5 лет после плановых ЧКВ

Название	Уровень повышения КСФ	Ассоциация с исходами
1. нОПМ — незначительное острое повреждение миокарда	>1 , но $\leq 3 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none"> – нет ассоциации с отдаленными ишемическими осложнениями и сердечно-сосудистой смертью после плановых ЧКВ; – есть ассоциация с не сердечно-сосудистой смертью в отдаленный (5-летний) период; – есть ассоциация с вновь диагностированными злокачественными онкологическими заболеваниями в течение 5 лет наблюдения после индексного ЧКВ; – есть ассоциация с окклюзиями индексных стентов, явившимися причиной повторных вмешательств в течение 5 лет наблюдения;
2. уОПМ — умеренное острое повреждение миокарда	>3 , но $\leq 5 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none"> – есть ассоциация с острыми ишемическими событиями (ОКС, ОИМ, MACCE) через 3 года после индексного планового ЧКВ; – есть ассоциация с клинически значимыми кровотечениями в течение 5 лет после планового ЧКВ; – есть ассоциация с тромбозом стентов (индексных и установленных при повторных вмешательствах) и окклюзиями индексных стентов как причиной повторных вмешательств в течение 5 лет наблюдения;
3. зОПМ — значительное или большое острое повреждение миокарда	$>5 \times 99$ перцентиль URL	<ul style="list-style-type: none"> – есть ассоциация не только с отдаленным ишемическими событиями, но и со смертью от сердечно-сосудистых причин через 3 года после индексного ЧКВ.

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КСФ — кардиоспецифические ферменты; URL — верхний референтный предел; ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; MACCE — комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения.

Table 3. Association of periprocedural myocardial injury with complications and patient survival within 5 years after elective PCI

Name	Level of increase in cardiac biomarkers	Association with outcomes
1. Minor periprocedural myocardial injury	>1 , but $\leq 3 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none"> – no association with long-term ischemic complications and cardiovascular death after elective PCI; – there is an association with non-cardiovascular death in the long-term (5-year) period; – there is an association with newly diagnosed malignant cancers within 5 years after the index PCI; – there is an association with index stent occlusions as a cause of re-interventions during 5 years of follow-up;
2. Moderate periprocedural myocardial injury	>3 , but $\leq 5 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none"> – there is an association with acute ischemic events (ACS, AMI, MACCE) 3 years after the index elective PCI; – there is an association with clinically significant bleeding within 5 years after elective PCI; – there is an association with stent thrombosis (index and non-index) and index stent occlusions as a cause of re-interventions during 5 years of follow-up;
3. Major periprocedural myocardial injury	$>5 \times 99$ percentile URL	<ul style="list-style-type: none"> – there is an association with long-term ischemic events, as well as cardiovascular death within 3 years after the index PCI.

Note: PCI — перкутанская коронарная intervention; URL — верхний референтный предел; ACS — острый коронарный синдром; AMI — острый инфаркт миокарда; MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — композитный конечный результат, включающий сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения.

Кроме того, исследование Silvain J. с соавторами показало, что повышение сТн после ЧКВ $>3 \times 99$ -го процентиля URL также независимо предсказывало смертность от всех причин в течение 1 года у пациентов с ХКС, перенесших ЧКВ, предполагая, что даже относительно небольшое повышение сТн после ЧКВ прогностически значимо.

Напротив, в консенсусном документе рабочей группы Европейского кардиологического общества, опубликованном в 2021г, пациенты с повышением сТн после ЧКВ >1 , но $\leq 5 \times 99$ -го процентиля URL были определены как имеющие «незначительное» перипроцедурное повреждение миокарда. Прогностически значимое или «большое» перипроцедурное повреждение миокарда (определенное в Согласительном документе как повышение сТн после ЧКВ $>5 \times 99$ -го процентиля URL) возникало у 18,2% пациентов с нормальными исходными значениями сТн и было независимым предиктором смерти от всех причин через 1 год (Adj OR 2,29, 95 % CI [1,32–3,97], p=0,004) [10].

В недавнем исследовании 2022г Ueki Y. и соавт. [19] оценивали ОПМ в соответствии с критериями 3-го и 4-го UDMI, ARC-2 и SCAI на основе высокочувствительного сТн у пациентов со стабильной коронарной болезнью, получивших ЧКВ, включенных в Бернский регистр ЧКВ. Этот анализ представляет собой первую подробную оценку современных определений ОПМ у пациентов с плановым ЧКВ, основанную на систематических измерениях высокочувствительного сТн и систематической оценке дополнительных критериев в большой реальной популяции ЧКВ. Первичной конечной точкой была сердечная смерть через 1 год. Среди пациентов с ОПМ годовая сердечная смертность при использовании критериев 3-го UDMI, 4-го UDMI, ARC-2 и SCAI составила 2,9%, 3,0%, 5,8% и 10,0%. Критерии ARC-2 (отношение риска (HR): 3,90; 95 % CI: 1,54–9,93) и SCAI (HR: 7,66; 95 % CI: 3,64–16,11) были более релевантными по сравнению с 3-м UDMI (HR: 1,76; 95 % CI: 1,04–3,00) и 4-м UDMI (HR: 1,93; 95 % CI: 1,11–3,37) для смерти от сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после индексного ЧКВ.

Таким образом, в большинстве опубликованных исследований оценивалась связь ОПМ с 1-годичными исходами заболевания после плановых ЧКВ, при этом единого мнения экспертов по этому поводу не существует. Тем не менее клиническая важность диагностики зОПМ отражена в текущих руководствах по эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Мы оценили частоту и связь ОПМ со среднесрочными и отдаленными неблагоприятными событиями через 1 — 5 лет после индексного эндоваскулярного вмешательства по поводу хронического коронарного синдрома и выявили ассоциацию «большого» ОПМ с сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе и смертельными, в отдаленный период после планового ЧКВ. В то же время, мы показали прогностическое значение умеренного и незначительного ОПМ в отношении не только сердечно-сосудистых событий, но и клинически значимых кровотечений, а также не сердечно-сосудистой смерти и вновь диагностированных

онкологических заболеваний в течение 5 лет после плановых ЧКВ (таблица 3).

Выводы

Регистрация уровня перипроцедурного повышения КСФ должна проводиться при плановых ЧКВ не только с целью диагностики и прогнозирования острых и отдаленных ишемических событий, но и для оценки риска развития окклюзии стентов, клинически значимых кровотечений, прогностически важной сопутствующей патологии и смерти в отдаленный (5-летний) период с целью выделения групп пациентов, требующих активного наблюдения, дополнительного обследования и подбора схемы оптимального лечения на амбулаторном этапе реабилитации.

Вклад авторов:

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

Налесник Е.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>): разработка дизайна исследования; набор материала, создание базы пациентов, статистическая обработка и представление результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи и подготовка статьи к публикации

Репин А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-0645>): научная консультация, редактирование текста 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

Nalesnik E.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2665-9108>): study design; recruitment of material, creation of a patient database, statistical processing and presentation of results, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript and preparing the article for publication

Репин А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7123-0645>): scientific consultation, manuscript text editing

Список литературы/References:

1. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Предикторы отдаленных фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Российский кардиологический журнал. 2018; (11): 34-43. DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43
Vershinina E.O., Repin A.N. Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions. Rossiiskii kardiologicheskij zhurnal. 2018; (11): 34-43 DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43 [In Russian]
2. Park D, Kim Y, Yun S, et al. Frequency, causes, predictors, and clinical significance of peri-procedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2013; 34(22): 1662–1669. DOI: 10.1093/eurheartj/eht048
3. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. for the ACTION Study Group. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. Eur Heart J. 2018; 39(13): 1100–1109. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx799
4. Вершинина Е.О., Сальникова Е.С., Репин А.Н. Профилактика острого повреждения миокарда при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015; 30(2): 87-96.

- Vershinina EO, Salnikova ES, Repin AN. Prevention of acute myocardial damage in elective percutaneous coronary interventions. *Sib J Clin Exp Med.* 2015; 30(2): 87–96. [In Russian]
5. Wang TY, Peterson ED, Dai D, et al. Patterns of Cardiac Marker Surveillance after Elective Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Use of Periprocedural Myocardial Infarction as a Quality Metric: a Report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(21): 2068–2074. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.054
6. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque Volume and Occurrence and Location of Periprocedural Myocardial Necrosis after Percutaneous Coronary Intervention: insights from delayed enhancement magnetic resonance imaging, Thrombolysis in Myocardial Infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation.* 2006; 114(7): 662–669. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593210
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126(16): 2020–2035. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
8. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(17): 1563–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.720
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(18): 2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
10. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2021; 42(27): 2630–2642. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab271.
11. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, von Birgelen C, et al. Impact of periprocedural myocardial biomarker elevation on mortality following elective percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(19): 1954–1962. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.07.014
12. Yang X, Tamez H, Lai C, et al. Type 4a myocardial infarction: Incidence, risk factors, and long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 89(5): 849–856. DOI: 10.1002/ccd.26688
13. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, et al. High-Sensitivity Troponin T and Mortality after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(21): 2259–2268. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.059
14. Bangalore S, Pencina MJ, Kleiman NS, et al. Prognostic implications of procedural vs spontaneous myocardial infarction: Results from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Am Heart J.* 2013; 166(6): 1027–1034. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.008
15. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Отдаленные исходы плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. *Кардиология.* 2018;58(7):5–13. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10137
Vershinina E.O., Repin A.N. Long-term Outcomes of Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Kardiologija.* 2018;58(7):5–13. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10137 [In Russian].
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120(4): c179–84. DOI: 10.1159/000339789.
17. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(20): 2525–2538. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm355
18. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al; Academic Research Consortium. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2018; 39(23): 2192–2207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy223
19. Ueki Y, Otsuka T, Bär S, et al. Frequency and Outcomes of Periprocedural MI in Patients with Chronic Coronary Syndromes Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(6): 513–526. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.047
20. Herrmann J, Lennon RJ, Jaffe AS, et al. Defining the optimal cardiac troponin T threshold for predicting death caused by periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7(4): 533–542. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000544
21. Loeb HS, Liu JC. Frequency, risk factors, and effect on long-term survival of increased troponin I following uncomplicated elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2010; 33(12): E40–E44. DOI: 10.1002/clc.20425
22. Cottens D, Maeremans J, McCutcheon K, et al. Prognostic value of the high-sensitivity troponin T assay after percutaneous intervention of chronic total occlusions. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19(7): 366–372. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000660
23. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(6): 602–610. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959080
24. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, et al. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J.* 2011; 32(1): 23–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq393
25. Ishibashi Y, Muramatsu T, Nakatani S, et al. Incidence and potential mechanism(s) of post-procedural rise of cardiac biomarker in patients with coronary artery narrowing after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold or everolimuseluting metallic stent. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(8): 1053–1063. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.001
26. Choi CJ, Haji-Momenian S, Dimaria JM, et al. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004; 6(4): 917–925. DOI: 10.1081/jcmr-200036206
27. Kini AS, Motoyama S, Vengrenyuk Y, et al. Multimodality Intravascular Imaging to Predict Periprocedural Myocardial Infarction During Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(7): 937–45. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.03.016.
28. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J.* 2006; 27(9): 1061–1069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi760
29. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008; 1(1): 10–19. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.765610
30. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, et al. Cardiac procedural myocardial injury, infarction, and mortality in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J.* 2021; 42(14): 323–334. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa885



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62
УДК 616.379-008.64-06:616.74-007.23-07-053.9
EDN: NUYXHW



**Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева*, Е.А. Хорошунова,
Д.В. Подчиненова, Я.Л. Якимова**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Томск, Россия

ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Y.G. Samoilova, M.V. Matveeva*, E.A. Khoroshunova,
D.V. Podchinanova, Ya.L. Yakimova**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State
Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Predictive Diagnostics of Risk Factors for the Development of Sarcopenia in Early Patients with Type 2 Diabetes

Резюме

Обоснование. Своевременная диагностика саркопении у пациентов с нарушениями углеводного обмена позволит повысить качество и продолжительность жизни. **Цель:** проанализировать наличие основных факторов риска развития саркопении у пациентов с пресаркопенией и СД 2 типа. **Материалы и методы.** Участвовало 82 пациента с СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы: с пресаркопенией и группу сравнения. Проведены: анкетирование с помощью опросников (краткая форма оценки здоровья (Health Status Survey (SF-36))), оценка саркопении и качества жизни (Sarcopenia and Quality of Life — SarQoL), сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения — Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls — SARC-F), определения физической активности (International questionnaire on physical activity — IPAQ), оценка скорости ходьбы, динамометрия, биомпедансометрия, анализ лабораторных показателей. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica IBM (русская версия). Достоверными различия считались при $p < 0,05$. **Результаты.** Чаще пациентов с пресаркопенией беспокоят онемение нижних конечностей, головокружение, снижение памяти, лабильность артериального давления, одышка при физической нагрузке. В обеих группах регистрировалось ожирение I ст. В основной группе снижена скорость ходьбы — 1,63 м/сек, по сравнению с группой сравнения — 1,25. Показатели гликемии у лиц с пресаркопенией выше -7,6 ммоль/л, чем в группе сравнения — 7,2. Уровень физической активности в основной группе ниже и составил 40 мин/ в сутки, а также снижен общий показатель качества жизни до 34,99. Пациенты с пресаркопенией чаще принимают: бигуаниды — 46 %, инГЛТ-2 — 27 %, препараты сульфанилмочевины — 26 %, 46 % получают инсулинотерапию ($p < 0,05$). В группе с пресаркопенией снижена жировая масса, площадь и процентное содержание висцерального жира по сравнению с группой сравнения. Индекс аппендикулярной мускулатуры в 1-ой группе составил 7,0 кг/м², во второй 7,5 кг/м². В 1-ой группе снижено содержание протеинов, минералов и общего количества воды. В лабораторных показателях в группе с пресаркопенией зарегистрированы дислипидемия, гипокальциемия, более высокие значения HbA1c, по сравнению с группой сравнения. **Заключение.** Для первичного скрининга саркопении у больных с СД 2 типа можно использовать динамометрию и биомпедансометрию. Поддержание целевых параметров гликемии, коррекция дислипидемии, компенсация недостатка витамина Д и гипокальциемии способствует сохранению мышечной массы и силы.

Ключевые слова: пресаркопения, биомпедансометрия, сахарный диабет 2 типа, кистевая динамометрия

Конфликт интересов

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

*Контакты: Мария Владимировна Матвеева, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

*Contacts: Maria V. Matveeva, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Источники финансирования

Грант РНФ «Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля», 22-25-00632 от 10.01.2022

Статья получена 18.07.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2024 г.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошунова Е.А. и др. ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 52-62. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62. EDN: NUYXHW

Abstract

Objective. Materials and methods: 82 patients with type 2 diabetes mellitus participated, which were divided into 2 groups: probable sarcopenia and comparison groups. Conducted: questionnaire surveys (Health Status Survey (SF-36)), Sarcopenia quality and life assessment (SarQoL)), strength, assistance with walking, getting up from a chair, climbing stairs and falling — Strength, Assisted walking, getting up from a chair, Climbing stairs and Falls (SARC-F)), assessment of walking speed and physical activity, carpal dynamometry, bioimpedance, analysis of laboratory parameters. **Results:** the difference between the conducted questionnaires is statistically insignificant. According to bioimpedansometry, obesity of the 1st degree was recorded in the lesions. In the group with presarcopenia, the main decrease in body composition parameters decreases. In addition, in the main group, the rate of intake is reduced, and decompensation of carbohydrate and lipid metabolism occurs. Differences were considered significant at $p < 0.05$. **Conclusion.** Dynamometry and bioimpedance can be used for primary screening of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. Maintaining the main indicators of glycemia, correction of dyslipidemia, compensation for obesity D and hypocalcemia of obesity in muscle mass and mass.

Key words: presarcopenia, bioimpedance, type 2 diabetes mellitus, hand dynamometry

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

Russian Science Foundation grant "Early diagnosis of sarcopenia based on metabolic profile", 22-25-00632 from 01/10/2022

Article received on 18.07.2023

Accepted for publication on 25.01.2024

For citation: Samoilova Y.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A. et al. Predictive Diagnostics of Risk Factors for the Development of Sarcopenia in Early Patients with Type 2 Diabetes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 52-62. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62. EDN: NUYXHW

СД — сахарный диабет, EWGSOP- European Working Group on Sarcopenia in Older People, SarQoL- Sarcopenia and Quality of Life, SARC-F — Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls, SF-36 — Health Status Survey



Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из самых распространенных среди хронических неинфекционных заболеваний. За последние десять лет численность пациентов с СД в мире увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2021 года составила более 537 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (англ. International Diabetes Federation) к 2030 году СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 году — 784 млн человек [1]. Большинство пациентов с СД 2 типа имеют ожирение и избыточную массу тела [2]. По результатам исследования NATION (2013-2015 гг.), наиболее высокая распространенность СД 2 типа зарегистрирована в возрасте от 65 — 69 лет [3]. Также СД 2 типа ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и саркопении. У пожилых людей с возрастом происходит снижение мышечной массы и силы. Данное состояние называется саркопенией, которое достоверно чаще встречается у пациентов с СД 2 типа [4]. Инсулинерезистентность, дислипидемия, гипергликемия, оксидативный стресс способствуют более быстрому прогрессированию снижения мышечной массы, что приводит к снижению и ухудшению качества жизни у пожилых людей [4]. Диабетическая полинейропатия также может приводить к снижению мышечной силы и функции, за счёт

уменьшения количества функционирующих мотонейронов и нарушения координации сокращения мышц. Установлено, что пациенты с СД 2 типа и диабетической полинейропатией отличаются прогрессирующим снижением мышечной силы нижних конечностей, тогда как пациенты без диабетической нейропатии сохранили свою мышечную силу [5]. Тем не менее, в настоящее время данные о том, что больше влияет на снижение мышечной силы: диабетическая полинейропатия или возраст-ассоциированное снижение двигательных мотонейронов, противоречивы.

Развитие и прогрессирование саркопении при СД 2 типа может спровоцировать недостаток витамина B_{12} . Дефицит витамина B_{12} вызывает нейрогенные расстройства, включая мышечную слабость, что увеличивает вероятность падения. Около 25 % случаев снижения уровня витамина B_{12} в организме способствует прием метформина [6]. Однако метформин имеет надежную доказательную базу и относится к препаратам выбора у пациентов с СД 2 типа для уменьшения инсулинерезистентности [7].

Данные о распространенности саркопении противоречивы, так как отсутствуют единые критерии диагностики. По результатам проведенного исследования в Московской области при обследовании пациентов СД 2 типа среднего и пожилого возраста (n=42, средний

возраст 64[60;70] лет) с помощью рентгеновской денситометрии обнаружено, что 97,6 % пациентов соответствовали критериям саркопении [8]. В другом клиническом исследовании, проведённом на базе Федерального бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России г. Москвы, среди 66 испытуемых старше 50 лет 17% составили пациенты с саркопенией, для скрининговой диагностики которой использовалась кистевая динамометрия, стандарт набора коротких тестов оценки физической работоспособности (SPPB — Short Physical Performance Battery) и биоимпедансометрия [9]. По данным нескольких крупных исследований в более широкой популяции корейскими и японскими учеными установлено, что распространенность саркопении у пациентов с СД составляет 15,7% [4]. Согласно последним рекомендациям европейской рабочей группы по изучению саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP, 2019), оптимально использовать для первичного скрининга саркопении кистевую динамометрию, опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls), тест с оценкой скорости ходьбы на 4 метра, расчёту аппендикулярной массы с помощью рентгеновской денситометрии или биоимпедансометрии [10].

В новом пересмотре клинических рекомендаций (EWGSOP2, 2019) низкая мышечная масса рассматривается как основной параметр саркопении. Вероятная саркопения (пресаркопения) определяется при снижении мышечной силы. Диагноз саркопении подтверждается при наличии недостаточности мышечной массы. Саркопения считается тяжелой при обнаружении низкой мышечной массы, силы и функции [10].

Существует ряд инструментальных методик, диагностирующих снижение мышечной массы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование, рентгеновская денситометрия (ДРА), биоимпедансометрия. Каждая из методик имеет свои плюсы и минусы. В клинической практике чаще используются рентгеновская денситометрия и биоимпедансометрия. Основные показатели, включаемые в сканирование рентгеновской денситометрии, состоят из оценки минеральной плотности кости, минерального соотношения и тощей мышечной массы [11]. Установлено, что результаты измерения аппендикулярной мышечной массы с помощью денситометрии, в отличие от общей мышечной массы, значимо коррелируют с данными как КТ, так и МРТ скелетных мышц [11]. Но у денситометрии имеются свои недостатки, в том числе, средние значения, используемые в качестве контрольных, могут отличаться от средних значений в общей популяции в зависимости от региона и этнической принадлежности. Кроме того, невозможно определить жировую инфильтрацию внутри и вокруг мышечных волокон, что резко снижает диагностическую ценность денситометрии в диагностике саркопении [11]. Использование биоимпедансометрии с целью верификации снижения мышечной массы изучалось более 10 лет. Продемонстрировано, что результаты биоимпедансометрии в стандартных условиях положительно коррелируют с прогнозами

МРТ. Таким образом, биоимпедансометрию можно использовать вместо денситометрии для скрининговой диагностики снижения мышечной массы [11]. Согласно имеющимся данным, биоимпедансометрия является одной из наиболее доступных методик в клинической медицине для оценки композиционного анализа тела у пациентов пожилого возраста СД 2 типа [12].

Сочетание снижения мышечной массы и силы у пациентов с СД снижают продолжительность жизни [13]. Саркопения у пациентов с СД ассоциирована с более высокой частотой госпитализаций и сердечно-сосудистыми катастрофами [14]. Инсулинерезистентность и окислительный стресс, с одной стороны, являются компонентами патофизиологической основы саркопении [15], а с другой ассоциированы с формированием эндотелиальной дисфункции [16], хронического воспаления [17] и липидной инфильтрации в мышцах при СД.

Цель исследования: проанализировать наличие основных факторов риска развития саркопении у пациентов с пресаркопенией и СД 2 типа

Материалы и методы

Дизайн исследования: одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное. Исследование проведено в соответствии со стандартами клинической практики и Хельсинской декларацией. Протокол исследования утвержден этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России № 8888 от 29.11.2021 г. Всего включено 82 пациента с СД 2 типа в возрасте от 50 до 85 лет (41 мужчина, 41 женщина, средний возраст составил 69 [67,5;72] лет), подписавшие информированное согласие и не имеющие критерии исключения из исследования. Диагноз СД установлен на основании критерий, представленных в «Алгоритме специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом» (2021 г.) [1]. Критериями исключения из исследования являлись: заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта в стадии декомпенсации, хроническая болезнь почек (ХБП) С4-5, ампутация конечности в анамнезе, дефицит витамина В12, злоупотребление алкоголем, имплантация кардиостимулятора, наличие крупных металлических протезов и конструкций, выраженный лимфостаз нижних конечностей.

Диагноз вероятной саркопении (пресаркопении) выставлялся согласно алгоритму, рекомендованному европейской группой по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People –EWGSOP2 2019 г.) при снижении мышечной силы у мужчин менее 27 кг, а у женщин менее 16 кг [10]. В отличие от алгоритма EWGSOP2 2019 г. для дифференциации групп в рамках первичного скрининга использовалась кистевая динамометрия, а не тестирование SARC-F [18].

Пациенты были разделены на две группы: основную (имеющую сниженную мышечную силу) — 55 пациентов (27 мужчин, 28 женщин, средний возраст 71 [67-71] лет) и группу сравнения (без снижения мышечной силы и массы) — 27 пациентов (14 мужчин, 13 женщин, средний возраст 67 [68-73] лет). Протокол исследования включал в себя измерение силы рук с помощью кистевой динамометрии: проводилось 3-х кратное снятие максимальных показателей с использованием обеих рук в изометрическом сокращении (за стандарт принято положение сидя с разгибанием локтя на 90°). Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36 (Health Status Survey, 2006 расшифровка, год) и SarQol (Sarcopenia and Quality of Life, 2019 расшифровка, год), для степени тяжести саркопении — SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls, 2018 расшифровка, год). Уровень физической активности оценивали с помощью анкетирования (Опросник Двигательная Активность — ОДА 23, 2013) [19], где учитывалось время физической нагрузки в минутах за сутки и теста оценки скорости ходьбы на 4 метра (показателем тяжёлой саркопении считалось снижение скорости ≤0,8 м/с) [10]. Всем участникам проведена биомпедансометрия при помощи аппарата Inbody 770 (Корея) с оценкой индекса массы тела, анализа внеклеточной и внутриклеточной жидкости, общей воды в организме, жировой массы тела, процента жировой массы, площади висцерального жира, мышечной массы. На основании полученных данных рассчитывали аппендикулярный индекс скелетной массы как отношение сухой мышечной массы к параметру роста в квадратных метрах. Критериями низкой мышечной массы по критериям EWGSOP (2019) являлись значения индекса скелетной массы <7,0 кг/м² для мужчин и <5,5 кг/м² для женщин [10]. Компенсация углеводного обмена оценивалась по уровню гликемии

в биохимическом анализе крови. Проводилась оценка лабораторных показателей крови (общий белок, альбумин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), общий билирубин, мочевина, мочевая кислота, креатинин, ЩФ (щелочная фосфатаза), липидный спектр (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП)).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23 (русская версия 23.0). Показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены как медиана с межквартильным размахом Me [Q25; Q75] для параметров с распределением, отличающимся от нормального. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. При сравнении групп по качественному признаку применялся критерий хи-квадрат (χ^2), для сравнения выборок по количественным признакам использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для проведения корреляционного анализа использовался критерий Спирмена или Пирсона в зависимости от распределения признаков. Результаты, полученные при $p < 0,05$, считались статистически значимыми.

Результаты:

При оценке анамнеза пациентов в группе с вероятной саркопенией (n=55) значимо чаще зарегистрированы жалобы на онемение нижних конечностей 39 (70%), головокружение 18 (33%), снижение памяти 13 (24%), лабильность артериального давления 18 (33%), одышку при физической нагрузке 17 (31%) по сравнению с группой сравнения ($p=0,0001$).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика основной и группы сравнения
Table 1. Characteristics of the main and comparison groups

Параметры/ Parameters	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
Возраст, лет/ Age, years	71 [67-71]	67 [68-73]	0,771
Рост, см/ Height, centimeters	161 [159- 163]	168[164,3- 171]	0,384
Масса тела, кг/ Weights, kilograms	81 [76-86]	93 [87-99]	0,198
Окружность талии, см/ Waist circumference, cm	104 [98-114]	110 [104-115]	0,490
Окружность бедер, см/ Hip circumference, cm	110 [105-120]	112 [107-120]	0,329
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	31,1 [29,4-32,9]	33,2 [31,2-35,1]	0,011
Отношение окружности талии и окружности бедер/ Waist circumference to hip circumference ratio	0,93[0,93- 0,94]	0,97[0,96-0,97]	0,231
Правая рука динамометрия, кг / Right arm dynamometry, kg	13 [11-15]	23 [19-27]	0,003
Левая рука динамометрия, кг / Left arm dynamometry, kg	12 [10-14]	22 [19-25]	0,002
Скорость ходьбы, м/с/ Walking speed, m/s	1,63 [1,47-1,79]	1,25 [1,13 — 1,37]	0,090
Гликемия, ммоль/л/ Glycemia, mmol/L	7,6 [7,0- 8,1]	7,2 [6,6-7,7]	0,573
Физическая активность, баллы/ Physical activity, points	40 [34- 45]	61 [45-77]	0,040

Примечание: Данные представлены как медиана с межквартильным размахом.
Note: Data are presented as median with interquartile range.

При оценке групп, пациенты различались по ИМТ, так I степень ожирения имели 30 (65,2%), II степень — 6 (13%) пациентов из основной группы, в группе сравнения — ожирение I степени наблюдалось у 18 (72%) участников, а ожирение II степени присутствовало у 7 (28%) пациентов из данной группы. Кроме того, отмечены более низкие показатели мышечной функции в основной группе и количество баллов по данным теста на физическую активность.

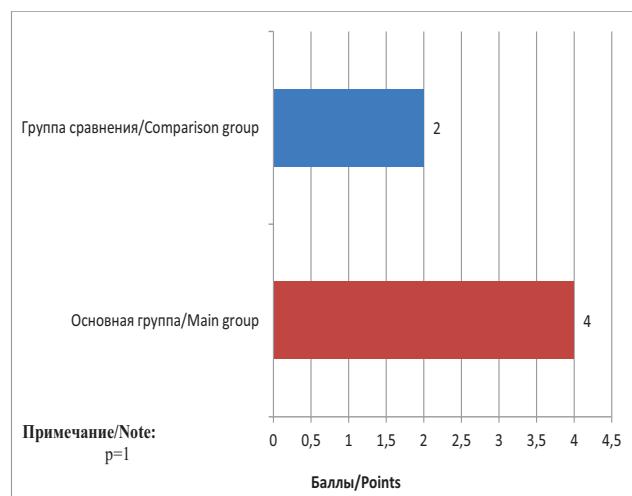


Рисунок 1. Результаты опросника SARC-F
Figure 1. Results of the SARC-F questionnaire

Наблюдалось снижение скорости при ходьбе в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения. В основной группе выявлены статистически значимые признаки снижения физической активности в сутки согласно ОДА-23.

Результаты согласно опросникам SARC-F (рисунок 1) и SF-36 (рисунок 2) статистически не различались между группами (рисунок 1). Низкая чувствительность данных опросников вероятно связана с малой выборкой пациентов в исследовании, пожилым возрастом, наличием сопутствующих хронических заболеваний в обеих группах (таблица 2).

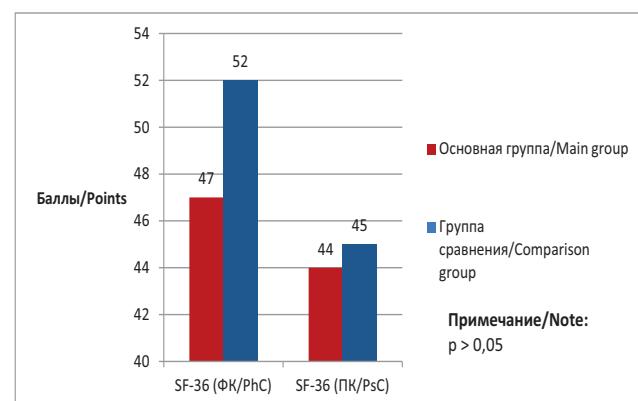


Рисунок 2. Результаты опросника SF-36
Figure 2. Results of the SF-36 questionnaire

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в основной группе и группе сравнения
Table 2. Frequency of occurrence of concomitant diseases in the main group and comparison group

Заболевания/Diseases	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
ЖКБ/ Cholelithiasis	15 (33 %)	2 (8,%)	0,858
Патология щитовидной железы/ Pathology of the thyroid gland	10 (22%)	2 (%)	0,046
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	44 (96%)	23(92 %)	0,668
ИБС/ Cardiac ischemia	24 (52%)	12 (48%)	0,592
Наличие инсультов/инфарктов в анамнезе / History of stroke/heart attack	8 (17 %)	9 (36 %)	0,099
Атрофический гастрит/ Atrophic gastritis	8 (17 %)	2 (8 %)	0,747
Неалкогольная жировая болезнь печени/ Non-alcoholic fatty liver disease	26 (57 %)	15 (60 %)	0,382
Онкологические заболевания в анамнезе/ History of cancer	6 (13 %)	1 (4 %)	0,007
Хроническая анемия/ Chronic anemia	4 (9 %)	2 (8 %)	0,01
Перенесенная коронавирусная инфекция в анамнезе/ History of coronavirus infection	19 (41 %)	7 (28 %)	0,296
Осложнения СД			
Диабетическая полинейропатия/ Diabetic polyneuropathy	40 (73 %)	51,8 (56 %)	0,039
Диабетическая нефропатия/Diabetic nephropathy	25 (45,4 %)	14 (51,8)	0,142
Диабетическая ретинопатия/Diabetic retinopathy	29 (52,7 %)	16 (59,2)	0,428
Макроангиопатия нижних конечностей/ Macroangiopathy of the lower limbs	17 (30 %)	5 (18 %)	0,227

Примечания: Данные представлены как медиана с межквартильным размахом; ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ИБС- ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек

Note: Data are presented as median with interquartile range; GSD — cholelithiasis, IHD — coronary heart disease, CKD — chronic kidney disease

Таблица 3. Оценка параметров опросника SarQoL
Table 3. Assessment of parameters of the SarQoL questionnaire

Параметры, баллы/ Parameters, points	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	r	p
SarQoL общее (/100)/ SarQoL general	34,99 [34,95-45,17]	43,87 [43,9-55,0]	-,184	0,970
Физическое и психическое здоровье (/100)/ Physical and mental health	31,77 [31,1-41]	47,77 [47,77-52,2]	,703	0,055
Способность к передвижению (/100)/ Ability to move	25 [25-31,25]	30 [30-38,89]	,445	0,790
Состав тела (/100)/ Body composition	30 [29,17-33,33]	45,83 [45,83-50]	-,008	0,069
Функциональность (/100)/ Functionality	32,14 [32,14-36,54]	42,31 [42,31-71,15]	-,194	0,768
Повседневная деятельность (/100)/ Daily activities	18,34 [16,67-35]	50 [50-52,78]	-1,072	0,757
Досуг (/100)/ Leisure	3,33 [0 -16,62]	0 [0 -33,25]	0,739	0,529
Страхи (/100)/ Fears	0 [10-75]	75 [75-87,5]	-,454	0,511

Примечание: Данные представлены как медиана с межквартильным размахом
Note: Data are presented as median with interquartile range

Таблица 4. Сахароснижающая терапия, применяемая у пациентов с пресаркопенией и в группе сравнения
Table 4. Antihyperglycemic therapy used in patients with presarcopenia and in the comparison group

Параметры, препараты/ Parameters, drugs	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
Инсулинотерапия, базис-бюллюсная терапия/ Insulin therapy	18 (32 %)	6 (22 %)	0,242
Инсулинотерапия, базальная терапия	40 (72,7 %)	13 (48,1)	0,004
Метформин/ Metformin	25 (45,5 %)	20 (74 %)	0,002
и ДПП-4/ DPP-4 inhibitors	44 (80 %)	6 (22,2 %)	0,001
а ГПП-1/ GLP-1 — агонист	0	1 (4 %)	0,164
и НГЛТ-2/ iNGLT-2 type	8 (14,5 %)	23 (85,1 %)	0,001
Сульфонилмочевины/ Sulfonylureas	36 (65,4 %)	12 (33 %)	0,008

Примечание: и ДПП-4- Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (Глиптинсы), а ГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, и НГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (Глифлозины)

Note: i DPP-4 — dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (Gliptins), a GLP-1 — glucagon-like peptide-1 receptor agonists, i SGLT-2 — inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 (Gliflozins)

Таблица 5. Показатели биоимпедансометрии в основной группе и в группе сравнения
Table 5. Bioimpedance parameters in the main group and in the comparison group

Параметры / Parameters	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
Жировая масса, кг/ Fat mass, kg	33,5 [30-37]	39,3 [34,5-44]	0,036
Жировая масса, %/ Fat mass, %	40 [38-43]	42 [38-45]	0,679
Площадь висцерального жира, см ² / Visceral fat area, cm ²	176 [158-194]	200 [177-223]	0,177
Скелетная мышечная масса, кг/ Skeletal muscle mass, kg	25,6 [24,4-27]	29,4 [27,3-31,5]	0,045
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, кг/м ² / Index of appendicular skeletal muscle, kg/m ²	7,0 [6,7-7,3]	7,5 [7,1-7,9]	0,011
Белки, кг/ Protein, kg	9,2 [8,8-9,6]	10,4 [9,7-11]	0,869
Минералы, кг/ Minerals, kg	3,2 [3,1-3,4]	3,7 [3,5-3,9]	0,998
Общее количество воды в теле, л/ Total amount of water in the body, l	35 [33-37]	40 [37-42]	0,862
Внутриклеточная жидкость, л/ Intracellular fluid, l	21[20-22]	24[23-26]	0,951
Внеклеточная жидкость, л/ Extracellular fluid, l	14[13-14]	16[14,5-17]	0,672
Клеточная масса, кг/ Cell mass, kg	30[29-32]	34,5[32-37]	0,941

Примечание: Данные представлены как медиана с межквартильным размахом
Note: Data are presented as median with interquartile range

При оценке коморбидной патологии у пациентов с саркопенией значимо чаще встречалась патология щитовидной железы, онкологические заболевания в анамнезе, хроническая анемия и осложнение СД — полинейропатия ($p \leq 0,05$) (данные представлены в таблице 2).

При анализе параметров опросника SarQoL (таблица 3) данные не имели статистической значимости.

По результатам медицинской документации участники исследования принимали следующие группы

препараторов (таблица 4). Пациенты с пресаркопенией чаще получали инсулины в отличие от группы сравнения, а также таблетированную терапию инкретинами (ингибиторы дипептидиолпептидазы).. Препараторы сульфонилмочевины применялись с одинаковой частотой в обеих группах. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2 типа), бигуаниды использовались чаще у пациентов с СД 2 типа из группы сравнения.

Таблица 6. Биохимические показатели в основной группе и группе сравнения
Table 6. Biochemical parameters in the main group and the comparison group

Параметры / Parameters	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/L	5,1 [4,6- 5,6]	4,9 [4,4- 5,4]	0,567
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/L	1,3 [1,2- 1,4]	1,2 [1,1- 1,3]	0,762
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,8 [2,1- 5,5]	2,8 [2,4- 3,2]	0,628
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L	3,7 [0,8- 6,3]	2,5 [1,9- 3,1]	0,496
Билирубин общий, ммоль/л/ Total bilirubin, mmol/L	13,9 [11,5-16,3]	11,4 [9,7-13,1]	0,238
Общий белок, ммоль/л/ Total protein, mmol/l	68 [67- 70]	70 [68-72]	0,005
АСТ, ЕД/л/ AST, U/L	23 [20- 27]	27 [19-36]	0,057
АЛТ, ЕД/л/ ALT, U/L	24 [19-29]	37 [21-52]	0,001
ЩФ, ЕД/л/ alkaline phosphorus, U/L	64 [54-73]	66 [50-82]	0,523
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, μ mol/L	90 [82-97]	87 [78-95]	0,090
Натрий, ммоль/л/ Sodium, mmol/L	135 [128-143]	141 [140-141]	0,331
Калий, ммоль/л/ Potassium, mmol/L	3,8 [3,5-4,0]	4 [3,8-4,0]	0,849
Кальций, ммоль/л/ Calcium, mmol/L	1,1 [1,0-1,2]	1,2 [1,1-1,3]	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, μ mol/L	318 [290-346]	310 [263-357]	0,719
Альбумин, г/л/ Albumin, g/l	38 [35-41]	33 [26-40]	0,607
Гликированный гемоглобин, %/ Glycated hemoglobin, %	8,2 [7,4-9]	7,6 [6,3-9]	0,200

Примечание: Данные представлены как медиана с межквартильным размахом; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note: Data are presented as median with interquartile range; ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, ALP — alkaline phosphatase

Таблица 7. Дополнительная лекарственная терапия у пациентов с пресаркопенией и в группе сравнения
Table 7. Additional drug therapy in patients with presarcopenia and in the comparison group

Параметры, препараты/ Parameters, drugs	Основная группа/ Main group (n=55)	Группа сравнения/ Control group (n=27)	p
Антигипертензивная терапия/ Antihypertensive therapy	54 (98 %)	16 (59,2 %)	0,001
Антиаритмики	54 (98 %)	25 (92,5 %)	0,198
Дезагреганты/ Disaggregants	39 (85 %)	20 (80 %)	0,080
Статины/ Statins	33 (71,74 %)	18 (72,00 %)	0,259
Тироксин/ Thyroxine	3(5,4 %)	1 (3,7 %)	0,966
Менопаузальная гормональная терапия/ Menopausal hormone therapy	1 (1,8 %)	6 (22,2 %)	0,001
Витамин D/ Vitamin D	3(5,4 %)	8 (29,6 %)	0,006
Гепатопротекторы/ Hepatoprotectors	9 (16,3 %)	5 (18,5 %)	0,747
Бронходилататоры/ Bronchodilators	5 (9 %)	2 (7,4 %)	0,198
Глюкокортикоиды/ Glucocorticosteroids	2 (3,6 %)	1 (3,7 %)	0,122
Поливитамины/ Multivitamins	0	5 (18,5 %)	0,014

В таблице 5 представлены данные композиционного состава тела пациентов на основании проведённой биоимпедансометрии. При анализе данных обращает внимание снижение жировой массы в основной группе по сравнению с группой сравнения. Также в группе с вероятной саркопенией снижена скелетная мышечная масса, индекс аппендикулярной мускулатуры.

По результатам лабораторных данных (таблица 6) пациенты из основной группы чаще имели более низкий уровень общего белка, АЛТ и кальция ($p \leq 0,05$).

При этом следует отметить, что пациенты с пресаркопенией в большем проценте случаев получали антигипертензивную терапию, тогда как в группе сравнения — менопаузальную гормональную терапию, поливитамины, и в том числе витамина Д (таблица 7).

В ходе корреляционного анализа было выявлено, что вероятная саркопения ассоциирована с повышенной жировой массой ($r=0,526$, $p=0,001$) и ИМТ ($r=0,587$, $p=0,001$), снижением скелетной мышечной массы ($r=-0,296$, $p=0,007$).

Обсуждение

Улучшение качества медицинской помощи привело к увеличению ряда диагностических методик, направленных на скрининг пресаркопении и факторов риска у пациентов с нарушением углеводного обмена, но в настоящее время отсутствует единая скрининговая модель верификации снижения мышечной массы и силы [20]. В нашей работе по данным опросника SARC-F результаты не имели статистической значимости, что может приводить к нераспознаванию снижения мышечной массы. Количество баллов между группами в тестирование SF-36 не имело статистической значимости. Так как, среди исследователей нет единого мнения о его интерпретации, поэтому часто результаты оказываются противоречивыми и, возможно, требуют его дальнейшее использование совместно с результатами объективного исследования [21, 22].

В исследовании, проведённом в Иране (2012), где оценивалось качество жизни у пациентов среднего и пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа с помощью опросников SF-36 и WHOQoL-BREF (World Health Organization's Qualitof Life) отражено, что SF-36 и WHOQoL-BREF являются надежными опросниками в клинической практике, но результаты WHOQoL-BREF были более специфичны, чем SF-36 [23]. Исходя из результатов ранее представленного исследования, можно предположить, что опросник SF-36 может иметь умеренную скрининговую способность при оценке качества жизни у пациентов с СД 2 типа со сниженной мышечной силой. Эффективность данного опросника у лиц среднего возраста без нарушений углеводного обмена требует дальнейшего подтверждения в других клинических исследованиях [24].

Результаты динамометрии в проведенном исследовании были ниже в основной группе, это связано со сниженной секрецией анаболических гормонов, митохондриальной дисфункцией индуцированной

хронической гипергликемией и воспалительной реакцией под действием цитокинов и свободных радикалов [25].

По данным некоторых авторов снижение скорости ходьбы у пациентов с вероятной саркопенией может быть связано с наличием диабетической полинейропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей, а также высокими показателями гликемии. Известно, что длительная гипергликемия приводит к гликозированию миелиновых оболочек нервов и гибели нейронов, что приводит к снижению иннервации мышечных волокон и снижению скорости ходьбы [26]. Снижение скорости ходьбы у пациентов с СД 2 может быть связано с длительным приёмом метформина, на фоне чего развивается дефицит цианокобаламина и снижаться синтез миелина [27]. Хотя в этом исследовании установлено, что группы не различались по приему бигуанидов, но при этом сам прием препарата ассоциировался со снижением мышечной массы. Своевременная профилактика осложнений на раннем этапе СД 2 типа (терапия альфа-липоевой, кислотой и цианокобаламином) за счёт улучшения эндоневрального кровотока и повышения глутатиона, будет улучшать трофику нейронов и способствовать уменьшению прогрессирования снижения мышечной массы у пациентов с СД 2 типа [28].

По данным проведенного исследования значимых различий по показателям гликемии и гликированного гемоглобина выявлено не было. Однако известно, что хроническая гипергликемия обусловлена увеличением количества конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в хрящах и скелетных мышцах, что приводит к снижению мышечной силы и эластичности суставов [29]. В ранее проведённых исследованиях выявлено, что высокие уровни продуктов гликирования связаны с низкими показателями кистевой динамометрии и скорости ходьбы у пожилых лиц [29]. Исходя из полученных результатов, поддержание целевых показателей гликемии у пациентов с СД 2 будет способствовать профилактике снижения мышечной массы и силы [30].

В результатах оценки композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии доля жировой массы была повышена в обеих группах, но в группе с пресаркопенией отмечаются большие показатели жировой массы и ИМТ. Результаты сопоставимы с исследованием, проведенным в клинике Федерального бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России (2017) [9]. Предположительно, данный вариант распределения жировой массы, может соответствовать саркопеническому ожирению, формирование которого способствует снижению мышечной массы [9].

Пациенты с вероятной саркопенией в сыворотке крови имели сниженный по сравнению с группой сравнения уровень белка, что приводит в том числе к снижению скелетно-мышечной массы [9]. Данная тенденция обусловлена гиподинамией, как одним из ведущих факторов снижения мышечной массы и силы [31] и подтверждается результатами снижения физической активности в основной группе. Возможно,

данные результаты могут быть связаны с несбалансированностью питания в современной популяции: наличием высокого содержания в пище простых углеводов, насыщенных жиров и трансжиров, малым употреблением высокобелковых продуктов. Требуются дальнейшие исследования рациона питания совместно с биомпедансметрией. Для профилактики развития саркопении рекомендованы дозированные физические аэробные нагрузки в течение минимум 20 минут и приём белка в количестве от 1 до 1,2 г/кг в сутки (в зависимости от сопутствующей патологии), что может способствовать улучшению синтеза мышечного белка, снижать жировую массу и сохранять нормальную минерализацию костной ткани [31]. Снижение минеральной плотности в дальнейшем увеличивает риск развития остеосаркопении и спонтанных переломов у пациентов сахарным диабетом 2 типа [32, 33]. Поэтому употребление достаточного количества белка будет способствовать увеличению реабсорбции кальция и снижению выработки паратиреоидного гормона [34], тем самым снижая риск развития остеопороза. Среди хронических заболеваний, следует отметить хроническую болезнь почек (ХБП) тяжёлой степени, где приём белка снижается до 0,2–0,5 г/кг в сутки (при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) для профилактики метаболического ацидоза [35]. К недостатку минеральной плотности костной ткани может приводить дефицит витамина Д и диабетическая болезнь почек [36]. Вероятно, приём витамина Д в профилактических дозировках будет способствовать сохранению костной массы [37]. Так, в данной работе у пациентов с пресаркопенией отмечалось более низкий прием поливитаминов и витамина Д, однако различий по наличию хронических осложнений сахарного диабета в группах выявлено не было.

Различное воздействие противодиабетических препаратов на качество мышц подчеркивает, что при выборе препаратов следует учитывать риск развития саркопении, в дополнение к всестороннему учету гликемического статуса и сердечно-сосудистых осложнений. Так, показано, что препараты сульфонилмочевины, инсулин и метформин могут способствовать потере скелетной мускулатуры, в то время как ИНГЛТ2 и ДПП4, наоборот, [38]. Так в проведенном исследовании пациенты с пресаркопенией чаще получали инсулинотерапию, препараты ИДПП4, а ИНГЛТ2 и бигуаниды использовались реже, что требует дальнейших исследований. Также на развитие саркопении у пожилых влияет и гипотензивная терапия, например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента оказывают положительное протективное действие по данным некоторых исследований [39]. Еще одним превентивным подходом может выступать менопаузальная гормональная терапия, которая чаще была назначена женщинам из группы сравнения, а также по мнению некоторых ученых в совокупности с физическими нагрузками может приводить к наращиванию мышечной массы [40].

Ограничениями этого исследования были отсутствие оценки эффективности и отсутствие здоровой

популяции без нарушений метаболизма глюкозы с аналогичным ИМТ (30 и 35 кг /м²) для сравнения групп с одинаковым составом тела, малый размер выборок в группах, отсутствие многофакторного анализа, оценки нутритивного статуса пациентов. Эти факторы будут учтены и применены в нашем дальнейшем исследовании в более широкой популяции.

Заключение

Таким образом, для первичного скрининга снижения мышечной силы и массы у пациентов с СД 2 типа можно использовать динамометрию и биомпедансметрию. Динамометрия диагностирует снижение мышечной силы, а оценка композиционного состава тела с помощью биомпедансметрии позволяет выявить снижение мышечной и аппендикулярной массы на этапе развития заболевания. Несмотря на многочисленное количество исследований и актуальность проблемы на рынке отсутствуют лекарственные препараты, направленные на сохранение мышечной массы. К профилактическим мероприятиям у пациентов с СД 2 типа направленным на сохранение мышечной массы и силы относятся: поддержание целевых параметров гликемии, профилактика гиподинамии, восполнение белкового дефицита, а также профилактические дозировки витамина Д. Выявленные факторы риска могут служить в дальнейшем «красными флагами» наличия признаков саркопении, но для этого требуется подтвердить их статистическую значимость в более широкой популяции.

Вклад авторов:

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

Самойлова Ю.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>): разработка концепции, редакция и окончательное утверждение рукописи

Матвеева М.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-9966-6686>): разработка концепции и дизайна, анализ материала, редакция и окончательное утверждение рукописи

Хорошунова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3596-6732>): разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретации данных, написание рукописи

Подчиненова Д.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>): статистическая обработка, интерпретация результатов, редакция рукописи

Якимова Я.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1151-261X>): осмотр пациентов, сбор и обработка материала, статистическая обработка

Author Contribution:

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

Samoilova I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>): conceptualization, revision and final approval of manuscript

Matveeva M.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-001-9966-6686>): conception and design, material analysis, revision and final approval of manuscript

E.A. Khoroshunova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3596-6732>): conception and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing
 Podchinenova D.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>): statistical processing, interpretation of results, manuscript revision
 Yakimova Y.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1151-261X>): examination of patients, collection and processing of material, statistical processing

Список литература/References:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Сахарный диабет. 2021; 24(1S):1-148. doi: 10.14341/DM12802.
 Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021; 24(1S):1-148. doi: 10.14341/DM12802. [In Russian].
2. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. Сахарный диабет. 2017; 20(4): 270-278. doi: 10.14341/DM8726.
 Galstyan G.R., Shestakova E.A., Sklyanik I.A. Obesity and type 2 diabetes mellitus: the search for a compromise therapeutic solution. Diabetes mellitus. 2017; 20(4): 270-278. doi: 10.14341/DM8726. [In Russian].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759.
 Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the Federal Register of Diabetes Mellitus on 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759. [In Russian].
4. Alabadi B., Civera M., De la Rosa A., et al. Low Muscle Mass Is Associated with Poorer Glycemic Control and Higher Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. Nutrients. 2023 Jul 17;15(14):3167. doi: 10.3390/nu15143167.
5. Nomura T., Kawae T., Kataoka H., et al. Loss of lower extremity muscle strength based on diabetic polyneuropathy in older patients with type 2 diabetes: Multicenter Survey of the Isometric Lower Extremity Strength in Type 2 Diabetes: Phase 2 study. J Diabetes Investig. 2021 Mar; 12(3): 390-397. doi: 10.1111/jdi.13354.
6. Soh Y., Won C.W. Association between frailty and vitamin B12 in the older Korean population. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 23; 99(43): e22327. doi: 10.1097/MD.0000000000022327.
7. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 30-39. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39.
 Anciferov M.B., Koteshkova O.M., Duhareva O.V. Modern approaches to therapy of patients with type 2 diabetes mellitus with non-insulin drugs. Doctor.ru. 2021; 20(2): 30-39. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39. [in Russian].
8. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Климина Н.А. и др. Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Альманах клинической медицины. 2018; 46(3): 222-232. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232.
9. Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A. Klimina N.A. et al. Assessment of muscle and fat mass in patients with type 2 diabetes mellitus based on the results of dual-energy X-ray absorptiometry. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(3): 222-232. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232. [In Russian].
10. Гурьева И.В., Онучина Ю.С., Дымочка М.А. и др. Особенности саркопении и состава тела на основе биоимпедансных измерений у пациентов с сахарным диабетом 2типа. Вопр. диетол. (Питание). 2017; 7(3):11-19. doi: 10.20953/2224-5448-2017-3-11-19.
 Guryeva I.V., Onuchina Yu.S., Dymochka M.A. et al. Features of sarcopenia and body composition based on bioimpedance measurements in patients with type 2 diabetes mellitus. Question. dietol. (Nutrition). 2017; 7(3):11-19. doi: 10.20953/2224-5448-2017-3-11-19. [In Russian].
11. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
12. Гасенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И. и др. Лучевые методы диагностики саркопении. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(4):127-137. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13
 Masenko V.L., Kokov A.N., Grigoryeva I.I. et al. Radiation methods for the diagnosis of sarcopenia. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;6(4):127-137. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13. [In Russian].
13. Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Роль биоимпедансометрии в ранней профилактике саркопении у пожилых пациентов амбулаторного звена. Клиническая геронтология. 2021; 27 (9-10): 3-9. doi: 10.26347/1607-2499202109-10003-009
 Golovanova ED, Ayrapetov KV. Bio-impedancemetry in early prevention of sarcopenia in the elderly in outpatient care. Clin Gerontol. 2021; 27 (9-10): 3-9. doi: 10.26347/1607-2499202109-10003-009. [In Russian].
14. Liccini A., Malmstrom T.K. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17:846-51. doi: 10.1016/j.jamda.2016.07.007.
15. Hamasaki H., Kawashima Y., Katsuyama H. et al. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Sci Rep. 2017; 7:1-9. doi: 10.1038/s41598-017-07438-8.
16. Kim T.N, Choi K.M. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. J Bone Metab. 2013; 20:1-10. doi: 10.11005/jbm.20.1.1.
17. Abatecola A.M., Olivieri F., Corsonello A. et al. Frailty and safety: the example of diabetes. Drug Saf. 2012; 35:63-71. doi: 10.1007/BF03319104.
18. Santoro A., Guidarelli G., Ostan R., et al. Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study. Eur Radiol. 2019 Sep; 29(9): 4968-4979. doi: 10.1007/s00330-018-5973-2.
19. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В. Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(3):88-97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-88-97> [In Russian].
20. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tikhonravova D.V. All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers. Bulletin of Siberian Medicine. 2023;22(3):88-97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-88-97> [In Russian].

19. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Васильева Л.Э., и др. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (ФАКТОР-РФ): обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 7-19.
Drapkina OM, Shepel RN, Vasilieva LE, et al. Assessment of the level of physical activity in patients with overweight and obesity in the Russian Federation (FACTOR-RF): argumentation and study design. Profilakticheskaya Meditsina. 2020; 23(3): 7-19. <https://doi.org/10.17116/profmed2020230317> [In Russian].
20. Лучшие программы скринингов в мире и их сравнение с Москвой [Электронный ресурс]: экспертный обзор / Н.Н. Ка-мынина, А.А. Кравчук. — Электрон. текстовые дан. — М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. — URL:<https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory/>. — Загл. с экрана. — 35 с.
The best screening programs in the world and their comparison with Moscow [Electronic resource]: expert review / N.N. Kamynina, A.A. Kravchuk. — Electronic text data. — M. : GBU "NIYOZHM DZM", 2022. — URL:<https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory/>. — Downloaded from the screen. — 35p.
[In Russian].
21. Bahat G., Ozkok S., Kilic C., et al. SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2021; 25(4):448-453. doi: 10.1007/s12603-020-1543-9.
22. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*. 2016; 4. doi: 10.1177/2050312116671725.
23. Abbasi-Ghahramanloo A., Soltani-Kermanshahi M., Mansori K. et al. Comparison of SF-36 and WHOQol-BREF in Measuring Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Gen Med*. 2020 Aug 11; 13:497-506. doi: 10.2147/IJGM.S25895.
24. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошунова Е.А и др. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022; 94(10):1149–1154. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201878
Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A. et al. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Therapeutic archive*. 2022;94(10):1149–1154. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201878. [In Russian].
25. Trierweiler, H., Kisielewicz, G., Hoffmann Jonasson, T. et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018; 10 (25) doi: 10.1186/s13098-018-0326-5.
26. Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *РМЖ*. 2020; 1:14-19.
Biryukova E.V., Gannenkova E.S., Solovieva I.V. Diabetic polyneuropathy: what have we achieved in understanding the problem? breast cancer. 2020;1:14-19. [In Russian].
27. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57(2): 55–59. doi: 10.11622/smedj.2016027.
28. Шарашкина Н.В., Руничина Н.К., Ткачева О.Н. и др. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2016; 3(4):46-51.
Sharashkina N.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. et al. Prevalence, diagnostic methods and correction of sarcopenia in the elderly. *Clinical gerontology*. 2016; 3(4):46-51. [In Russian].
29. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018;4 (25). doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.
- Onuchina Yu.S., Gur'eva I.V. Relationship between sarcopenia and type 2 diabetes. *Endocrinology: News. Opinions. Education*. 2018; 4 (25). doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004. [In Russian]
30. Локинская Л.С., Курганская О.Н., Маслов К.Г. и др. Сахарный диабет 2 типа и саркопения: обзор литературы. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-2-tipa-i-sarkopeniya-obzor-literatury> (дата обращения: 21.11.2023).
Lokinskaya L.S., Kurganskaya O.N., Maslov K.G. et al. Type 2 diabetes mellitus and sarcopenia: a review of the literature. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2022. No. 4. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-2-tipa-i-sarkopeniya-obzor-literatury> (date of the application: 11.21.2023). [In Russian]
31. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л. и др. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатии*. 2019; 22(4):19-26. doi: 10.14341/osteol12465.
Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Volodicheva V.L. et al. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Osteoporosis and osteopathy*. 2019; 22(4):19-26. doi: 10.14341/osteol12465. [In Russian].
32. Pechmann L.M., Petterle R.R., Moreira C.A. et al. Osteosarcopenia and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 24; 65(6):801-810. doi: 10.20945/2359-3997000000418.
33. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
Mel'nicenko G.A., Belya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. . doi: 10.14341/probl2017636392-426. [In Russian].
34. Rizzoli R., Stevenson J., Bauer J., et al. Erratum to “The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(3):240–249. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005.
35. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int*. 2017; 28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
36. Davenport A. Frailty, appendicular lean mass, osteoporosis and osteosarcopenia in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol*. 2022 Dec; 35(9):2333-2340. doi: 10.1007/s40620-022-01390-1.
37. Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016; 35(1):18–26. doi: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.
38. Zhang X., Zhao Y., Chen S., et al. Anti-diabetic drugs and sarcopenia: emerging links, mechanistic insights, and clinical implications. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Dec;12(6):1368-1379. doi: 10.1002/jcsm.12838. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34676695; PMCID: PMC8718027.
39. Ata AM, Kara M, Ekiz T, et al. Reassessing Sarcopenia in Hypertension: STAR and ACE Inhibitors Excel. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar; 75(3):e13800. doi: 10.1111/ijcp.13800. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33108697.
40. Geraci A, Calvani R, Ferri E, et al. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 19; 12: 682012. doi: 10.3389/fendo.2021.682012. PMID: 34093446; PMCID: PMC8170301.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71

УДК 578.834.1

EDN: OPXUDO

**А.М. Карабченова*, Е.Н. Романова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической
терапии с курсом медицинской реабилитации, Чита, Россия

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D И ПОЛИ- МОРФИЗМА ГЕНА ЕГО РЕЦЕПТОРА (BSMI, FOKI) НА ТЯЖЕСТЬ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

А.М. Karachenova*, E.N. Romanova

Chita State Medical Academy, Department of polyclinic therapy
with a course of medical rehabilitation, Chita, Russia

Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (BsmI, FokI) and its Concentration on the Severity of Covid-Associated Lung Damage

Резюме

Цель. Выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. **Материалы и методы.** В работе представлены результаты обследования 200 человек через 1 месяц после перенесенного COVID-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года. Пациенты разделены на группы по 50 человек в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8]; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0]; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0]; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4]. В группу контроля вошли 56 человек относительно здоровых лиц, не болевших коронавирусной инфекцией, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. В сыворотке крови исследовали концентрацию общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). Также проведено молекулярно-генетическое исследование гена рецептора витамина D: 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI). **Результаты.** Учитывая полученные результаты у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, можно предположить, что недостаточное содержание в крови общего 25-гидроксивитамина D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции, а также фактором риска ухудшения течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал преимущественное наследование аллели A и гомозиготы A/A у пациентов с большим уровнем повреждения легочной ткани на фоне COVID-19 инфекции — КТ-3, 4. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G показало преимущественное наследование гомозиготы A/A среди заболевших по сравнению с группой контроля. При изучении концентрации витамина D у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от полиморфизма генов рецептора витамина D VDR: 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) отличий не выявлено. **Заключение.** Недостаточное содержание в крови 25(OH)D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал преимущественное наследование аллели A и гомозиготы A/A у более тяжелой категории пациентов — с объемом повреждения легочной ткани более 50 % (КТ-3, 4) на фоне COVID-19 инфекции. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G выявило среди заболевших наиболее распространенное носительство гомозиготы A/A по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, полиморфизм гена рецептора витамина D: 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI)

Конфликт интересов

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

*Контакты: Анастасия Михайловна Карабченова, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru

*Contacts: Anastasia M. Karachenova, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru

Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР

Статья получена 26.12.2023 г.

Принята к публикации 26.01.2024 г.

Для цитирования: Карабенова А.М., Романова Е.Н. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЕГО РЕЦЕПТОРА (BsmI, FokI) НА ТЯЖЕСТЬ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 63-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71. EDN: OPXUDO

Abstract

Objective. To identify the relationship between the serum vitamin B content and the polymorphism of the vitamin B receptor gene with the severity of the course of COVID-19-associated lung damage.

To identify the relationship between serum vitamin D content and polymorphism of the vitamin D receptor gene with the severity of COVID-19-associated lung damage. **Materials and methods.** The paper presents the results of an examination of 200 people, after 1 month suffering COVID-19-associated lung damage in the period from June 1 to October 31, 2020. The patients were divided into groups of 50 people depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography: group 1 (CT-1), median by age was 51.5 [50.5; 54.8]; group 2 (CT-2), median by age 57.0 [53.1; 57.0]; group 3 (CT-3), median by age 52.5 [51.9; 55.0]; group 4 (CT-4), median 55.0 [53.2; 56.4]. The control group included 56 relatively healthy people who did not have coronavirus infection; the median age was 55.0 [51.1; 55.0]. All groups were comparable in age and gender. The concentration of total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was studied in blood serum. A molecular genetic study of the vitamin D receptor gene was also carried out: 283 A>G (BsmI) and 2 A>G (FokI). **Results.** It was revealed that insufficient levels of 25(OH)D in the blood are one of the risk factors for the development of COVID-19 infection, as well as a risk factor for worsening the course of COVID-19-associated lung damage. Analysis of the polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 283 A>G showed the predominant inheritance of allele A and homozygote A/A in patients with a high level of damage to lung tissue due to COVID-19 infection — KT-3, 4. Study of polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 2 A>G showed preferential inheritance of homozygote A/A among patients compared to the control group. When studying the concentration of vitamin D in patients with COVID-19-associated lung damage depending on the polymorphism of the vitamin D receptor genes VDR: 283 A>G (BsmI) and VDR: 2 A>G (FokI), no differences were found. **Conclusion.** Insufficient levels of 25(OH)D in the blood may be one of the factors contributing to the complicated course of coronavirus infection. Analysis of the vitamin D receptor gene polymorphism VDR: 283 A>G showed preferential inheritance of the A allele and homozygote A/A in a more severe category of patients — with more than 50 % damage to the lung tissue (CT-3, 4) against the background of COVID-19 infection. A study of the polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 2 A>G revealed the most common carriage of the A/A homozygote among patients compared to the control group.

Key words: COVID-19-associated lung damage, vitamin D receptor gene polymorphism: 283 A>G (BsmI) and 2 A>G (FokI)

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was carried out with the financial support of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the approved research plan

Article received on 26.12.2023

Accepted for publication on 26.01.2024

For citation: Karachenova A.M., Romanova E.N. Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (BsmI, FokI) and its Concentration on the Severity of Covid-Associated Lung Damage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 63-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71. EDN: OPXUDO



Введение

Витамин D является одним из важнейших регуляторов иммунитета [1, 2]. Дефицит и недостаточность витамина D, встречающиеся у 80 % россиян, связаны с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к повышенному риску заражения вирусными и бактериальными инфекциями. На фоне недостаточности витамина D у пациентов значительно снижается резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям (ОРВИ, грипп, ринит, бронхит, обструктивные заболевания легких) [2, 3].

Последние исследования, проведенные в период и после пандемии COVID-19, показали, что недостаток и дефицит витамина D у больных может являться одним из факторов, повышающих заболеваемость и ухудшающих течение инфекций, вызванной SARS-CoV-2 [4-6]. Установлено, что существует несколько механизмов,

посредством которых витамин D может влиять на уменьшение риска бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер, за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет [7]. Активная форма витамина D (кальцитриол 1,25(OH)2D3) способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α , хемокинов CXCL8, CXCL10), стимулирует синтез антимикробных пептидов (кателицидин, дефензин), которые обладают противовирусными свойствами [3, 8]. Также, одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что является врожденным иммунным ответом. Кроме того, витамин D супрессирует выработку IL-2 и IF γ Т-хеллерами 1 типа и стимулирует продукцию цитокинов Т-хеллерами 2 типа [9]. Учитывая участие витамина D в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, считается, что он контролирует количество мРНК (матричная

рибонуклеиновая кислота) и экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2, отвечающих за защитную функцию в отношении различных респираторных инфекций [10]. В отношении SARS-CoV-2 необходимо отметить, что витамин D способен супрессировать предполагаемые адгезивные молекулы (DPP-4/CD26) для проникновения вируса в клетку [6, 10]. Действие витамина D на организм осуществляется при участии VDR (vitamin D receptor — рецептор к витамину D), локализованном на хромосоме 12, локус 12q13.11 [11]. VDR специфически активируется кальцитриолом и приводит к изменениям экспрессии более 2700 генов человека [2, 3]. Проведенный О.А. Громовой и др. полногеномный системно-биологический анализ связывания VDR позволил им произвести систематизацию биологических ролей витамина D для осуществления в дальнейшем лечения и профилактики различного спектра заболеваний [12]. Таким образом, было выявлено, что в поддержке противовирусного иммунитета участвуют как минимум 155 белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором к витамину D [3, 12].

Для гена рецептора витамина D характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [13, 14]. Ген VDR, который локализован на хромосоме 12q13.11, содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм 283 A>G (BsmI) (rs1544410), полиморфизм 2 A>G (FokI) (rs2228570). В отечественной литературе данных по изучению взаимосвязи респираторной патологии и полиморфизмов BsmI и FokI гена VDR нет, но есть исследования зарубежные, которые рассматривают данную взаимосвязь с бронхолегочными заболеваниями [11].

Цель исследования

Выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Материалы и методы

В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года через 1 месяц после выписки из monoстационаров г. Читы. Пациенты были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8]; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0]; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0]; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4]. В исследование включались пациенты, у которых диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Corona Virus 2) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Критериями исключения являлись:

лимфо-, миелопролиферативные заболевания, системные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация, беременность, прием препаратов витамина D.

В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Содержание витамина D (уровень общего 25-гидроксивитамина D) сыворотки крови определяли методом иммунохимического анализа после сбора образцов сыворотки у всех участников исследования. Определение уровня 25(OH)D сыворотки крови выполняли коммерческими наборами на иммунохимическом анализаторе «Access 2» («Beckman Coulter», США). Молекулярно-генетические исследования гена рецептора витамина D 283 A>G (BsmI) (rs1544410) и 2 A>G (FokI) (rs2228570) проводились методом полимеразной цепной реакции с аллель специфичными праймерами (LEGEND plex™). Выделение ДНК осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (PCR-RT) и ПЦР с электрофоретической детекцией результатов («ДНК-Технология»).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Перед проведением комплекса исследований было получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (IC MJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков при численности исследуемых групп более 50 человек оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения количественных признаков трех независимых групп использовали Критерий Краскела-Уоллеса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для попарного сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона,

позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. При малых выборках предпочтение отдавали определению критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Распределение частот генотипов рецептора витамина D 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга [14].

Результаты и их обсуждение

При анализе концентрации витамина D в исследуемых группах было выявлено меньшее его содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сравнении с группой контроля. По сравнению с 1 группой — в 1,2 [1,14; 1,22] раза ($p < 0,001$), со 2 группой — в 1,3 [1,22; 1,31] раза ($p < 0,001$), с 3 группой — в 1,4 [1,29; 1,38] раза ($p < 0,001$) и с 4 группой — 1,4 [1,34; 1,45] раза ($p < 0,001$) (таблица 1). Также выявлено более низкое содержание витамина D в группах пациентов с большим поражением легочной ткани — в 3 (КТ-3) и 4 (КТ-4) по сравнению с 1 группой (КТ-1) в 1,12 [1,09; 1,17] и 1,17 [1,13; 1,23] раза соответственно ($p < 0,001$), в 4 (КТ-4) по сравнению со 2 (КТ-2) в 1,12 [1,06; 1,15] раза ($p < 0,001$) (таблица 1).

В соответствии с Клиническими рекомендациями по дефициту витамина D от 2021 года [16] у взрослых, оценка содержания витамина D у пациентов соответствовала следующим критериям: дефицит витамина D — уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл, недостаточность витамина D — уровень 25(OH)D в крови

≥ 20 и < 30 нг/мл, целевые значения витамина D — 30–60 нг/мл. В нашем исследовании снижение содержания витамина D было выявлено у 184 пациентов (92%). При этом в 1 группе пациентов с КТ-1 у 41 (82%), во 2-й группе (КТ-2) у 46 пациентов (92%), в 3 группе (КТ-3) у 48 пациентов (96%), в 4 группе (КТ-4) у 49 (98%) исследуемых. В том числе, дефицит витамина D был определен у 2 пациентов из группы с КТ-3 (4%) и у 7 пациентов (14%) из группы КТ-4. В группе контроля у большей части исследуемых регистрировались целевые значения 25(OH)D (87,5%), в отличии от пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Этот показатель выше по сравнению с 1 группой в 4,9 раза ($p < 0,001$), со 2 группой в 10,9 раз ($p < 0,001$), с 3 группой в 21,9 ($p < 0,001$), с 4 группой в 43,8 раз ($p < 0,001$) (таблица 2).

При анализе между группами пациентов, в зависимости от тяжести течения COVID-19-ассоциированного поражения легких целевые уровни витамина D в 1 группе исследуемых (КТ-1) по сравнению с 3 (КТ-3) и 4 (КТ-4) группами определялись соответственно в 4,5 ($p=0,03$) и 9 раз ($p=0,02$) чаще (таблица 2).

При проведении корреляционного анализа установлено, что между уровнем 25(OH)D и объемом поражения легочной ткани имеется умеренная обратная связь ($V=-0,46$, $p < 0,001$).

Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации витамина D в сыворотке крови является одним из факторов риска развития коронавирусной инфекции, а также фактором риска ухудшения течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

При изучении литературных данных имеются схожие с нашими результатами сведения о том, что более высокие концентрации витамина D в сыворотке крови связаны со сниженным риском и тяжестью течения COVID-19 инфекции [17]. Также есть исследования,

Таблица 1. Концентрация витамина D в крови у пациентов исследуемых групп
Table 1. The concentration of vitamin D in the blood of patients of the studied groups

Исследуемые группы/ Groups	Концентрация витамина D, нг/мл/ Vitamin D concentration, ng/ml Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика/ Statistics		
		Краскелла-Уоллиса/ Kruskal-Wallis	Манна-Уитни / Manna-Whitney	
			Сравнение с группой контроля/ Comparison with control group	Сравнение исследуемых групп/ Comparison of groups studied
Группа контроля/Control group, n=56	к	33,17 [32,46; 33,53]		$U_{1,2}=907,0$, $p_{1,2}=0,02$;
Группа 1 (КТ-1)/Group 1, n=50	1	27,53 [27,41; 28,43]	$U_{k-1}=397,5$, $p_{k-1}<0,001$;	$U_{1,3}=512,0$, $p_{1,3}<0,001$;
Группа 2 (КТ-2)/Group 2, n=50	2	26,41 [25,65; 26,61]	$H=130,53$, $df=4$, $P < 0,001$.	$U_{1,4}=421,0$, $p_{1,4}<0,001$;
Группа 3 (КТ-3)/Group 3, n=50	3	24,54 [24,23; 25,11]	$p_{k-2}<0,001$;	$U_{2,3}=861,0$, $p_{2,3}=0,007$;
Группа 4 (КТ-4)/Group 4, n=50	4	23,51 [23,17; 24,19]	$U_{k-3}=96,5$, $p_{k-3}<0,001$;	$U_{2,4}=702,0$, $p_{2,4}<0,001$;
			$U_{k-4}=73,5$, $p_{k-4}<0,001$.	$U_{3,4}=1010,0$, $p_{3,4}=0,1$.

Примечание: статистическая значимость различий между: p_{k-1} — группой контроля и 1 группой; p_{k-2} — группой контроля и 2 группой; p_{k-3} — группой контроля и 3 группой; p_{k-4} — группой контроля и 4 группой; $p_{1,2}$ — между 1 и 2 группами пациентов; $p_{1,3}$ — между 1 и 3 группами пациентов; $p_{1,4}$ — между 1 и 4 группами пациентов; $p_{2,3}$ — между 2 и 3 группами пациентов; $p_{2,4}$ — между 2 и 4 группами пациентов; $p_{3,4}$ — между 3 и 4 группами пациентов

Note: the statistical significance of the differences between: p_{k-1} — control group and group 1; p_{k-2} — control group and group 2; p_{k-3} — control group and group 3; p_{k-4} — control group and group 4; $p_{1,2}$ — between 1 and 2 groups of patients; $p_{1,3}$ — between 1 and 3 groups of patients; $p_{1,4}$ — between 1 and 4 groups of patients; $p_{2,3}$ — between 2 and 3 groups of patients; $p_{2,4}$ — between 2 and 4 groups of patients; $p_{3,4}$ — between 3 and 4 groups of patients

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от уровня концентрации витамина D
Table 2. Characteristics of patients depending on the level of vitamin D concentration

Исследуемые группы/ Groups	Кол-во пациентов с пони- женным уровнем 25(OH)D (менее 30 нг/мл)/ Number of patients with low 25(OH)D levels (less than 30 ng/ml)	Кол-во пациентов с целе- вым уровнем 25(OH)D (от 30 до 60 нг/мл)/ Number of patients with target level 25(OH)D (from 30 to 60 ng/ml)	Тестовая статистика/ Statistics p χ^2
Группа контроля/Control group, n=56	к	12,5 % (7/56)	$\chi^2_{k-1}=51,5$; p _{k-1} <0,001; $\chi^2_{k-2}=66,8$; p _{k-2} <0,001;
Группа 1 (КТ-1)/ Group 1, n=50	1	82 % (41/50)	$\chi^2_{k-3}=24,1$; p _{k-3} <0,001; $\chi^2_{k-4}=23,58$; p _{k-4} <0,001.
Группа 2 (КТ-2)/Group 2, n=50	2	92 % (46/50)	$\chi^2_{1-2}=1,4$; p ₁₋₂ =0,14;
Группа 3 (КТ-3)/Group 3, n=50	3	96 % (48/50)	$\chi^2_{1-3}=5,01$; p ₁₋₃ =0,03;
Группа 4 (КТ-4)/Group 4, n=50	4	98 % (49/50)	$\chi^2_{1-4}=5,4$; p ₁₋₄ =0,02. F ₂₋₃ =0,7; p ₂₋₃ =0,68 F ₂₋₄ =1,47; p ₂₋₄ =0,21 F ₃₋₄ =0,6; p ₃₋₄ =0,62

Примечание: см. таблицу 1
 Note: see table 1

свидетельствующие, что витамин D активирует иммунные клетки, которые в дальнейшем используются для производства иммунных пептидов и белков — кателицидинов и дефензинов, которые обладают широким противомикробным и противовирусным спектром действия [18, 19].

В свою очередь, также представляет интерес изучение взаимосвязи содержания витамина D с известными полиморфизмами гена витамина D в зависимости от тяжести течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. В нашем исследовании удалось провести генетические исследования у 156 пациентов, в связи с чем сравнение групп проводилось между 1, 2 (КТ-1,2) — I группа и 3, 4 (КТ-3,4) — II группа.

При анализе полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких выявлено, что аллель G чаще встречается у пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани (КТ-1,2) по сравнению с контролем в 1,2 раза (p <0,03; ОШ=0,6). Также выявлено, что у пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани (КТ-1,2) превалирует носительство аллели G в 1,4 (p <0,001; ОШ=2,5) по сравнению с группой сравнения (КТ-3,4). У пациентов с большим объемом поражения легочной ткани (КТ-3,4) доминирует носительство аллели A в 1,8 раз соответственно (p <0,001; ОШ=0,4). Анализ генотипов полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал, что полиморфизм G/G чаще встречается у пациентов с КТ-1,2 в сравнении с контрольной группой в 1,7 раза (p=0,01; ОШ=0,4). Исследование полиморфизма A/G показало его более частое носительство у пациентов контрольной группы, в сравнении с пациентами КТ-1,2, в 1,6 раз (p=0,02; ОШ=2,3), а в сравнении с группой КТ-3,4 в 1,3 раза (p=0,12; ОШ=1,7). Полиморфизм A/A встречался преимущественно у более тяжелых пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких (II группа), в 2,8 раза (p=0,006; ОШ=0,3) чаще

в сравнении с пациентами, у которых был меньший объем поражения лёгких (I группа) (таблица 3).

Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G у пациентов с поражением легких на фоне перенесенной COVID-19 инфекции показало преимущественное наследование гомозиготы A/A в I и II группах, более частое в сравнении с контролем в 2,6 (p=0,04; ОШ=0,3) и 2,5 (p=0,04; ОШ=0,4) раз соответственно. Анализ генотипа A/G изучаемого полиморфизма показал преимущественное его наличие у пациентов контрольной группы: в сравнении с I группой в 1,7 раз чаще (p=0,007; ОШ=2,7), в сравнении со II группой в 1,6 раз (p=0,009; ОШ=2,5) (таблица 3).

При изучении концентрации витамина D у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) отличий не выявлено (таблица 4). Подобные результаты отмечены и в других исследованиях, так Смагина И.В. и др. при изучении больных с рассеянным склерозом выявили снижение концентрация 25-гидроксивитамина D в плазме крови, при этом уровень 25(OH)D в плазме крови больных с разными генотипами этих полиморфизмов — 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) значимо не различались [20].

При анализе литературы по изучению генетических предпосылок ассоциации дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией приводятся неоднозначные данные, так Е.В. Шрайнер, С.К. Петухова, А.И. Хавкин и др. не выявили связи между изучаемыми генотипами с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекцией [17]. В то же время, В.В. Протас и др. проанализировали информацию о встречающихся различных аллельных комбинациях гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G (FokI), в том числе A>G и обобщили данные о взаимосвязи с такими заболеваниями как лихорадка денге, заболеваниями бронхолегочной системы (бронхиальная астма, туберкулез), болезнь Паркинсона и гепатит В [11,21-25].

Таблица 3. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена рецептора витамина D VDR:283 A>G (BsmI), VDR:2 A>G (FokI) у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких
Table 3. Distribution of the frequency of alleles and genotypes of the vitamin D receptor gene polymorphism VDR:283 A>G (BsmI), VDR:2 A>G (FokI) in patients with COVID-19-associated lung damage

Ген/ Gene	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	Группа контроля/ Control group n=56	Исследуемые группы/Group		Тестовая статистика/ Statistics	Попарное сравнение исследуемых групп/ Pairwise comparison of study groups
			I группа (КТ-1, 2) n=74	II группа (КТ-3,4) n=82		
VDR: 283 A>G	G		60,7 % (68/112)	73,6 % (109/148)	$\chi^2=14,21$ $df=2$ $p<0,001$	$\chi^2_{k-1}=4,91; p_{k-1}=0,03;$ $\chi^2_{k-2}=1,59; p_{k-2}=0,21;$ $\chi^2_{1-2}=14,13; p_{1-2}<0,001;$
			39,3 % (44/112)	26,4 % (39/148)		
	G/G		33,9 % (19/56)	56,8 % (42/74)	$\chi^2=17,24$ $df=4$ $p=0,002$	$\chi^2_{k-1}=6,67; p_{k-1}=0,01;$ $\chi^2_{k-2}=0,02; p_{k-2}=0,90;$ $\chi^2_{1-2}=8,96; p_{1-2}=0,003;$
			53,6 % (30/56)	33,8 % (25/74)		
	A/A		12,5 % (7/56)	9,5 % (7/74)	$\chi^2=0,11$ $df=2$ $p=0,95$	$\chi^2_{k-1}=5,11; p_{k-1}=0,02;$ $\chi^2_{k-2}=2,38; p_{k-2}=0,12;$ $\chi^2_{1-2}=0,69; p_{1-2}=0,41;$
			39,3 % (44/112)	41,2 % (61/148)		
	A		60,7 % (68/112)	58,8 % (87/148)	$\chi^2=0,11$ $df=2$ $p=0,95$	$\chi^2_{k-1}=0,09; p_{k-1}=0,75;$ $\chi^2_{k-2}=0,07; p_{k-2}=0,79;$ $\chi^2_{1-2}=0,004; p_{1-2}=0,95;$
			8,9 % (5/56)	23,0 % (17/74)		
	A/G		60,7 % (34/56)	36,5 % (27/74)	$\chi^2=10,38$ $df=4$ $p=0,035$	$\chi^2_{k-1}=7,51; p_{k-1}=0,007;$ $\chi^2_{k-2}=7,01; p_{k-2}=0,009;$ $\chi^2_{1-2}=0,03; p_{1-2}=0,87;$
			30,4 % (17/56)	40,5 % (30/74)		
VDR:2 A>G	G/G		26,2 [26,2; 28,3] n=29		$H=0,6$ $df=2$ $p=0,74$	$U_{1-2}=807,5,$ $p_{1-2}=0,86;$ $U_{1-3}=915,0$ $p_{1-3}=0,44;$ $U_{2-3}=1763,0$ $p_{2-3}=0,26.$
			27,9 [27,3; 28,5] n=58			
	A/A		26,6 [26,6; 27,9] n=69		$H=2,96$ $df=2$ $p=0,23$	$U_{1-2}=1011,5,$ $p_{1-2}=0,98;$ $U_{1-3}=1008,0,$ $p_{1-3}=0,48;$ $U_{2-3}=1741,5;$ $p_{2-3}=0,66;$
			26,0 [25,7; 27,1] n=35			
	A/G		27,9 [27,5; 28,7] n=58		$H=2,96$ $df=2$ $p=0,23$	$U_{1-2}=1011,5,$ $p_{1-2}=0,98;$ $U_{1-3}=1008,0,$ $p_{1-3}=0,48;$ $U_{2-3}=1741,5;$ $p_{2-3}=0,66;$
			26,6 [26,6; 28,3] n=63			

Примечание: статистическая значимость различий между: p_{k-1} — группой контроля и 1 группой; p_{k-2} — группой контроля и 2 группой; p_{1-2} — между 1 и 2 группами пациентов
Note: statistical significance of differences between: p_{k-1} — control group and group 1; p_{k-2} — control group and group 2; p_{1-2} — between groups 1 and 2 of patients

Таблица 4. Концентрация витамина D у носителей разных генетических полиморфизмов гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G (BsmI), VDR: 2 A>G (FokI)
Table 4. Vitamin D concentration in carriers of different genetic polymorphisms of the vitamin D receptor gene VDR: 283 A>G (BsmI), VDR: 2 A>G (FokI)

Ген/ Gene	Генотипы/ Genotypes	Концентрация 25(OH)D, нг/мл/ Concentration of 25(OH) D, ng/ml Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика/ Statistics		Манна-Уитни/ Manna-Whitney	
			Краскелла-Уоллиса/ Kruskal-Wallis			
			Сравнение исследуемых групп/ Comparison of study groups			
VDR: 283 A>G	A/A n=29	26,2 [26,2; 28,3]	$H=0,6$ $df=2$ $p=0,74$	$U_{1-2}=807,5,$ $p_{1-2}=0,86;$ $U_{1-3}=915,0$ $p_{1-3}=0,44;$ $U_{2-3}=1763,0$ $p_{2-3}=0,26.$		
	A/G n=58	27,9 [27,3; 28,5]				
	G/G n=69	26,6 [26,6; 27,9]				
VDR:2 A>G	A/A n=35	26,0 [25,7; 27,1]	$H=2,96$ $df=2$ $p=0,23$	$U_{1-2}=1011,5,$ $p_{1-2}=0,98;$ $U_{1-3}=1008,0,$ $p_{1-3}=0,48;$ $U_{2-3}=1741,5;$ $p_{2-3}=0,66;$		
	A/G n=58	27,9 [27,5; 28,7]				
	G/G n=63	26,6 [26,6; 28,3]				

Примечание: p_{1-2} — статистическая значимость различий между носителями A/A полиморфизма и A/G; p_{1-3} — статистическая значимость различий между носителями A/A полиморфизма и G/G; p_{2-3} — статистическая значимость различий между носителями A/G полиморфизма и G/G
Note: p_{1-2} — statistical significance of differences between carriers of A/A polymorphism and A/G; p_{1-3} — statistical significance of differences between carriers of A/A polymorphism and G/G; p_{2-3} — statistical significance of differences between carriers of A/G polymorphism and G/G

В данных анализа Li, Qian MM и др. зарубежных исследований отражена некоторая связь между наследованием определенных полиморфизмов гена витамина D VDR, в частности rs1544410 (BsmI), rs 2228570 (FokI) и развитием сепсиса на фоне различных патологии [26]. А.М. Пальшиной и др. в проведенном мета-анализе было выявлено, что у пациентов-европеоидов Франции, с наследованием частоты FF генотипа FokI значительно чаще встречается ревматоидный артрит [27, 28]. В российской популяции у пациентов с артериальной гипертензией было проведено изучение распределения генотипов FokI гена VDR, кодирующего рецептор витамина D и установлено, что у лиц с FF- и Ff-генотипами FokI гена VDR заболевание начинается в более раннем возрасте [27, 29]. Мета-анализ полиморфизма гена VDR, в частности интересующих нас FokI и BsmI, при сахарном диабете 1 типа (79 исследований) и 2 типа (44 исследования) выявил наличие высокого риска сахарного диабета 1 типа при наличии B аллеля BsmI и диабета 2 типа — f аллеля FokI [27, 30]. В исследовании Костик М.М. с соавт. bb-генотип BsmI полиморфного маркера гена VDR проявился как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков с ювенильным идиопатическим артритом [31].

Между тем, по различным оценкам вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80% [32, 33]. При наличии в генотипе пациента «аллелей риска», т.е. вариантов генотипа, приводящих к снижению количества или функции рецепторов VDR, витамин D не полностью усваивается из крови в клетки, в которых он должен работать. Развиваются нарушения обмена веществ, как при авитаминозе. При этом уровень витамина D в крови может быть нормальным. Частота таких генотипов — 48%, около 7-11% имеют сразу 2 «аллели риска» [32, 33].

К настоящему времени определен лишь частично перечень генов, мутации в которых влияют на статус витамина D [32]. Возможно, наши представления о генетической архитектуре уровней 25(OH)D будут расширены благодаря выполнению крупномасштабных генетических исследований, анализу взаимодействий «ген-ген», «ген-внешние факторы», проведению эпигенетических наблюдений и т.д. Дальнейшие исследования в этой области, по всей видимости, обеспечат лучшее понимание механизмов регуляции метаболизма витамина D. Механизмы влияния выявленных генетических полиморфизмов на метаболизм витамина D установлены не до конца [32]. Большинство авторов считают, что концентрации сывороточного 25(OH)D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов (УФ индекс, инсоляция кожи, алиментарный путь поступления), поэтому их следует рассматривать сообща. Тем не менее, особенности полиморфизмов гена рецептора витамина D VDR могут косвенно влиять на функцию врожденного и адаптивного иммунитета. Необходимо дальнейшее изучение особенностей генетического статуса пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, поиск гаплотипов (включающий изучение полиморфизма генов цитокинов и др.) влияющих на тяжесть течения заболевания, в том числе развитие сепсиса.

Выводы

Таким образом, учитывая полученные результаты у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, можно предположить, что недостаточное содержание в крови общего 25-гидроксивитамина D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR:283 A>G показал преимущественное наследование аллели A и гомозиготы A/A у более тяжелой категории пациентов — с объемом повреждения легочной ткани более 50% (КТ-3, 4) на фоне COVID-19 инфекции. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G выявило среди заболевших наиболее распространенное носительство гомозиготы A/A по сравнению с группой контроля.

Вклад авторов:

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

Караченова А.М.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Романова Е.Н.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Authors' contributions:

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

Karachenova A.M.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, analysis of literature on the research topic, scientific editing, significant contribution to research work

Romanova E.N.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, analysis of literature on the research topic, scientific editing, approval of the final text of the article, significant contribution to research work

Список литературы/References:

1. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа. 2018; 94 с.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малышевская С.И. и др. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. *РМЖ.* 2020; 9:32–38.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малышевская С.И. On the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. *ВС.* 2020; 9:32–38 [In Russian].
5. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А. и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67(5):20–28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>.

- Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatyuk K.A. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(5):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820> [In Russian].
5. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(3):21-27. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27.
- Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M.A. Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19. *Journal Infectology*. 2020; 12(3):21-27. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27 [In Russian].
6. Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. и др. Значение витамина D в модуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 и другие коронавирусные инфекции. *Профилактическая медицина*. 2023; 26(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232601195>.
- Belykh N.A., Solovieva O.A., Anikeeva N.A. Role of vitamin D in modulating the immune response to SARS-CoV-2 and other coronavirus infections. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023; 26(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232601195> [In Russian].
7. Rondanelli M, Micconi A, Lamborghini S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *eCollection*. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853961/>. (date of the application: 20.12.2023)
8. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(4): 1061-1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
9. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523(1): 58-63. DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
10. Каронова, Т.Л., Вашукова М.А., Гусев Д.А. и др. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3):295-303. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303>.
- Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial'naya Gipertensiya = Arterial Hypertension*. 2020; 26(3):295-303. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303 [In Russian].
11. Протас В.В., Погосян Г.П., Ли К.Г. и др. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D. *Вестник Карагандинского университета*. 2021; 4(104):60-70. doi: 10.31489/2021BMG4/60-70.0.
- Protas V.V., Pogosyan G.P., Li K.G. Characteristics of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Bulletin of Karaganda University*. 2021; 4(104):60-70. doi: 10.31489/2021BMG4/60-70.0 [In Russian].
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиречев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polnogenomnyy-analiz-saytov-svyazyvaniya-retseptora-vitamina-d-ukazyvaet-na-shirokiy-spektr-potentsialnyh-primeneniy-vitamina-d-v>. (дата обращения: 20.12.2023).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential uses of vitamin D in therapy. *Medical advice*. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polnogenomnyy-analiz-saytov-svyazyvaniya-retseptora-vitamina-d-ukazyvaet-na-shirokiy-spektr-potentsialnyh-primeneniy-vitamina-d-v> [In Russian].
13. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(6):23-28. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
- Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017; 62(6):23-28. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28 [In Russian].
14. Uitterlinden A.G., Fang Y., VanMeurs J.B. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene* 2004; 338:143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
15. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М., Логосфера, 2022; 143 с.
- Mudrov V.A. A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). M, Logosphere. 2022; 143 p. [In Russian].
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-federalnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d>. (дата обращения: 19.12.2023).
- Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Mokrysheva N.G. Draft clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-federalnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d>. (date of the application: 19.12.2023) [In Russian].
17. Шрайнер Е.В., Петухова С.К., Хавкин А.И. и др. Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2022; 202(6):50-55. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55.
- Shrayner E. V., Petukhova S. K., Khavkin A.I. Association of genetic prerequisites of vitamin d deficiency with severity of past COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 202(6): 50-55. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55 [In Russian].
18. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4): 3011-3021. DOI: 10.3390/nu7043011.
19. Jeffery, L.E., Burke F., Mura M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* 2009; 183(9): 5458-5467. DOI: 10.4049/jimmunol.0803217
20. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Лунев К.В. и др. Статус витамина D и полиморфизмы генов рецепторов кальцитриола VDR (RS1544410, RS2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23(3): 138-143. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-138-143>.
- Smagina I.V., Elchaninova E.Yu., Lunev K.V. The Vitamin D Status and The Calcitriol Receptor Gene Polymorphisms VDR (RS1544410, RS2228570) In Patients with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23(3): 138-143. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-138-143> [In Russian].
- анализ-saytov-svyazyvaniya-retseptora-vitamina-d-ukazyvaet-na-shirokiy-spektr-potentsialnyh-primeneniy-vitamina-d-v. (date of the application:20.12.2023) [In Russian].

21. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020; 12(11):3361. DOI: 10.3390/nu12113361.
22. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Demaret J. Vitamin D and Tuberculosis. *Vitamin D*. 4th edn eBook, Imprint Academic Press. 2017; 915–935.
23. Kalichamy, A., Honap, T., Mulay, A.P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Human Immunology*. 73; (11):1194–1199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.007>.
24. Hu, W., Wang, L., Chen, B., & Wang, X. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population. *Neuroscience Letters*. 2020; 717:134–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134722>
25. Lee, S.W., Chuang, T.Y., Huang, H.H. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49 (5):783–787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.12.008>.
26. Li, Qian MM; Li, Wen MD; Chen, Menglu MM. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023; 102(38):35130. doi: 10.1097/MD.00000000000035130.
27. Пальшина А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л. и др. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2018; 3(12): 34-42. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/na-zametku-klinitsitu-sovremennyy-vzglyad-na-metabolizm-vitamina-d-i-polimorfizm-gena-retseptora-vitamina-d>. (дата обращения: 20.01.2024).
- Pal'shina A.M., Pal'shina S.G., Safonova S.L. Note to clinician: a modern view on vitamin D metabolism and vitamin D receptor gene polymorphism. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova*. Series: Medical Sciences. 2018; 3(12): 34-42. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/na-zametku-klinitsitu-sovremennyy-vzglyad-na-metabolizm-vitamina-d-i-polimorfizm-gena-retseptora-vitamina-d>. (date of application: 20.01.2024) [In Russian].
28. Maalej A. et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes & Immunity*. 2005; 6(8): 707-11. DOI: 10.1038/sj.gene.6364260.
29. Shih E.V., Milotova N.M. Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego receptor vitamina D, v patogeneze arterial'noj gipertozii. *Biomedicina*. 2009; 1:55-67.
30. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, Apal, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39(10): 9405-14. DOI: 10.1007/s11033-012-1805-7
31. Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. *Современная ревматология*. 2014;(3):28–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>.
32. Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; (3): 28–33. [In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>.
33. Майлян Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сывороточный уровень 25(OH)D (обзор). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017; 16(1): 19-25.
34. Majlyan E.A. The effect of genetic polymorphisms of the vitamin D system genes on serum levels 25 (OH)D (overview). *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017; 16(1): 19-25 [In Russian].
35. Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D₃ и их клиническое значение. *Экологическая медицина*. 2019; 2(1): 72-78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.
36. Omarova N.K., Soltakhhanov E.M., Omarova P.A. Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance. *Ecological medicine* 2019; 2(1):72-78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78 [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: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-72-80

УДК 616.12 — 008.334. 613.644

EDN: SUTKHJ



М.Д. Рудой

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (клинический отдел), г. Нижний Новгород, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У МУЖЧИН, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА

M.D. Rudoi

FBSI «Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology»
Federal service for inspectorate in sphere of protection of consumer right and human well-being (Clinical Department), Nizhny Novgorod, Russia

Prevalence of Early Vascular Aging Syndrome in Men Working Under Noise Exposure

Резюме

Шум может быть одним из факторов, провоцирующих преждевременное развитие изменений в стенке артерий, ассоциированных с возрастом. **Цель:** оценить жесткость сосудистой стенки и распространенность синдрома раннего сосудистого старения у мужчин трудоспособного возраста в зависимости от контакта с шумом, статуса курения и наличия артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** Обследовано 148 мужчин, работавших в шуме и 90 мужчин, для которых уровень всех вредных производственных факторов на рабочем месте не превышал допустимых нормативов. Средний возраст обследованных составил $41,6 \pm 9,9$ лет, 133 человека (55,9%) являлись курильщиками, 43 человека (18,1%) страдали ожирением, 47 человек (19,7%) имели отягощенную по сердечно-сосудистой патологии наследственность, у 132 человек (55,5%) была выявлена гиперхолестеринемия, 37 человек (15,5%) страдали артериальной гипертензией (АГ). Каждый из пациентов, страдавших АГ, получал антигипертензивную терапию. Существенных различий структуры антигипертензивной терапии в сравниваемых группах пациентов не было. Группы обследованных были сопоставимы между собой по возрасту, индексу массы тела, распространенности курения, ожирения и артериальной гипертензии. Всем пациентам была проведена объемная сфигмография по стандартной методике в первой половине дня на аппарате VaSera 1500N (FukudaDenshi, Япония), прибором автоматически определены сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) справа и слева, расчетный возраст артерий. За синдром раннего сосудистого старения (EVA — синдром) принимали клиническое состояние, ассоциированное с превышением расчетным возрастом артерий паспортного возраста пациента на 4 года и более (критерии VaSera). **Результаты и их обсуждение.** После исключения из анализа курильщиков и гипертоников и коррекции на возраст индекс жесткости сосудистой стенки справа и слева в основной группе пациентов значимо превышал указанный показатель в группе сравнения. СЛСИ справа составил $7,2 [6,9; 7,9]$ и $7,05 [6,05; 7,45]$ соответственно, $p=0,02$; СЛСИ слева — $7,3 [7,0; 7,9]$ и $6,85 [6,05; 7,65]$ соответственно, $p =0,007$. В группе лиц, работавших в шуме, расчетный возраст артерий достоверно превышал паспортный возраст пациентов ($p=0,004$), тогда как в контрольной группе указанные показатели были сопоставимы ($p=0,27$). Распространенность EVA — синдрома в основной группе пациентов составила 14 случаев (27,5%), что в 8,6 раза превышало распространенность EVA — синдрома в группе сравнения — 1 случай (3,2%); $p=0,004$. Сопоставимость групп пациентов по основным факторам кардиоваскулярного риска и критерии исключения из исследования позволили предположить, что выявленные изменения состояния сосудистой стенки были связаны с воздействием шума на организм обследованных. **Заключение.** Шум может быть фактором, ускоряющим сосудистое старение. Необходим контроль состояния сердечно-сосудистой системы у лиц, работающих в шуме.

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, сосудистая жесткость, шум

Конфликт интересов

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

*Контакты: Мария Дмитриевна Рудой, e-mail: kolesowa.mascha@yandex.ru

*Contacts: Maria D. Rudoi, e-mail: kolesowa.mascha@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1225-3008>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.10.2023 г.

Принята к публикации 15.01.2024 г.

Для цитирования: Рудой М.Д. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У МУЖЧИН, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-72-80. EDN: SUTKHJ

Abstract

Noise can be one of the factors provoking the premature development of changes in the artery wall associated with age. **Aim:** to assess the stiffness of the vascular wall and the prevalence of early vascular aging syndrome in men of working age, depending on contact with noise, smoking status and the presence of hypertension. **Materials and methods.** 148 men worked in noise and 90 men for whom the level of all harmful production factors in the workplace did not exceed the permissible standards were examined. The average age of the examined patients was 41.6 ± 9.9 years, 133 people (55.9 %) were smokers, 43 people (18.1 %) were obese, 47 people (19.7 %) had a complicated heredity, 132 people (55.5 %) had hypercholesterolemia, and 37 people (15.5 %) suffered from arterial hypertension (AH). Each of the patients suffering from hypertension received antihypertensive therapy. There were no significant differences in the structure of antihypertensive therapy in the compared groups of patients. The groups of surveyed were comparable in age, body mass index, prevalence of smoking, obesity and hypertension. All patients underwent volumetric sphygmography according to the standard procedure in the morning on the VaSera 1500N device (FukudaDenshi, Japan), the device automatically determined the cardio-ankle vascular index on the right and left (R/L — CAVI), the estimated age of the arteries. The syndrome of early vascular aging (EVA syndrome) was considered to be a clinical condition associated with an excess of the estimated age of the arteries of the patient's passport age by 4 years or more (VaSera criteria). **Results and discussion.** After exclusion of smokers and hypertensive patients from the analysis and correction for age, the vascular wall stiffness index on the right and left in the main group of patients significantly exceeded the indicated indicator in the comparison group. R — CAVI was 7.2 [6.9; 7.9] and 7.05 [6.05; 7.45], respectively, $p=0.02$; L — CAVI was 7.3 [7.0; 7.9] and 6.85 [6.05; 7.65], respectively, $p=0.007$. In the group of people working in noise, the estimated age of the arteries significantly exceeded the passport age ($p=0.004$), whereas in the control group these indicators were comparable ($p=0.27$). The prevalence of EVA syndrome in the main group of patients was 14 cases (27.5 %), which was 8.6 times higher than the prevalence of EVA syndrome in the comparison group — 1 case (3.2 %); $p=0.004$. The comparability of the patient groups according to the main cardiovascular risk factors and the exclusion criteria from the study suggested that the identified changes in the state of the vascular wall are associated with the effects of noise on the body of the examined. **Conclusion.** Noise can be a factor that accelerates vascular aging. It is necessary to monitor the state of the cardiovascular system in persons working in noise.

Key words: early vascular aging, vascular stiffness, noise

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.10.2023

Accepted for publication on 15.01.2024

For citation: Rudoi M.D. Prevalence of Early Vascular Aging Syndrome in Men Working Under Noise Exposure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-72-80. EDN: SUTKHJ

АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ПМО — периодический медицинский осмотр, EVA — синдром — синдром раннего сосудистого старения (early vascular aging)

Введение

Концепция синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) включает в себя преждевременное развитие механических и функциональных изменений в стенке артерий, ассоциированных с возрастом. Основными патогенетическими моментами развития EVA — синдрома являются эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима — медиа, повышение жесткости сосудистой стенки, нарушение дилатации артерий эластического типа, увеличение скорости распространения пульсовой волны. В последние годы «сосудистый возраст» рассматривается как важный предиктор кардиоваскулярного риска [1, 2]. По данным исследователей распространность синдрома раннего старения сосудов в популяции весьма вариабельна и зависит от методики оценки и полово-возрастной группы обследованных лиц. Например,

частота EVA — синдрома в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 65 лет, определенная по методике VaSera, колебалась от 13,5 до 37,5 % [3].

На жесткость сосудистой стенки и темпы старения сосудов оказывает влияние множество факторов. Прежде всего, необходимо отметить наличие половых и генетических различий в старении сердечно-сосудистой системы [4]. Кроме того, распространность EVA — синдрома увеличивается среди лиц с нарушениями углеводного обмена [5, 6]. Наличие у пациента артериальной гипертензии (АГ) также негативным образом сказывается на состоянии стенки сосудов [7]. С другой стороны, на сосудистое старение оказывают влияние экзогенные факторы. Известно, что курение существенно увеличивает артериальную ригидность [8]. В некоторых исследованиях описана возможность

роста жесткости сосудистой стенки при действии на организм таких широко распространенных факторов внешней среды, как загрязнение воздуха и шум [9-11]. Однако роль шумового воздействия в развитии преждевременного старения сосудов на сегодняшний день остается до конца неопределенной. Поскольку уровень шума, действующий на пациента, может быть достаточно легко модифицирован, особую актуальность приобретает оценка вклада указанного вредного физического фактора в изменение темпов сосудистого старения.

На сегодняшний день существует большое число методик оценки сосудистого возраста пациента [1, 3]. Одним из наиболее доступных и показательных методов, позволяющих провести неинвазивную диагностику EVA — синдрома, является объемная сфигмография. В ходе проведения данного исследования на основании измерения скорости распространения пульсовой волны рассчитывается индекс жесткости сосудистой стенки (CAVI). Путем автоматического определения соответствия CAVI имеющимся возрастным нормативам формируется заключение о наличии у обследуемого лица синдрома преждевременного старения сосудов. Показано, что объемная сфигмография может применяться для оценки влияния различных эндогенных и экзогенных факторов на темпы сосудистого старения [12].

Цель исследования: оценить жесткость сосудистой стенки и распространность синдрома раннего сосудистого старения у мужчин трудоспособного возраста в зависимости от контакта с шумом, статуса курения и наличия артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включены 238 мужчин в возрасте от 21 до 65 лет, проходивших периодический медицинский осмотр (ПМО) на базе поликлиники ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» (ФБУН «ННИИГП»). Критериями включения в исследование послужили возраст пациентов старше 18 лет, мужской пол, работа в условиях воздействия производственного шума или вне воздействия вредных производственных факторов, возможность выполнения пациенту объемной сфигмографии, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования послужили возраст пациентов старше 65 лет, ИМТ более 40 кг/м², наличие у пациента в анамнезе значимой соматической патологии (сахарного диабета, ишемической болезни сердца, атеросклероза сосудов нижних конечностей, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, хронической болезни почек), а также впервые выявленная гипергликемия по данным ПМО.

Исследование соответствовало нормам Хельсинской декларации (2000), не нарушало прав и свобод и не подвергало опасности обследованных лиц. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» (протокол заседания № 1 от 26.01.2021г.).

По данным специальной оценки условий труда, представленных работодателем, все участники исследования были разделены на две группы. В основную группу вошли 148 мужчин (средний возраст 41 [35; 48] год), на рабочих местах которых регистрировался уровень шума, превышавший предельно допустимый уровень (80 дБА), в то время как все прочие вредные производственные факторы не превышали допустимых нормативов. Средний стаж работы в условиях воздействия шума для пациентов основной группы составил 15,5 [10,0; 23,0] лет. В группу сравнения были отнесены 90 мужчин (средний возраст 40 [34; 49] лет) близких по социально-экономическому статусу к пациентам основной группы, на рабочих местах которых все вредные факторы производственной среды, включая шум, находились в пределах допустимых нормативов.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице (табл. 1).

Согласно представленным данным между группами пациентов не наблюдалось статистически значимых различий по основным факторам кардиоваскулярного риска: возрасту, индексу массы тела, распространности курения, ожирения, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии (АГ).

Диагноз АГ пациентам устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [13]. Среди лиц, страдавших АГ, на момент включения в исследование каждый пациент получал антигипертензивную терапию. Применявшиеся антигипертензивные препараты относились к следующим группам: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (БАБ), мочегонные. Структура антигипертензивной терапии в группах пациентов представлена в таблице (табл. 2).

Согласно представленным данным, существенных различий в структуре антигипертензивной терапии между исследуемыми группами не наблюдалось.

Всем пациентам проведено комплексное медицинское обследование, которое включало в себя врачебный осмотр с антропометрией и расчетом индекса массы тела по формуле Кетле (ИМТ=масса тела (кг)/рост (м²)), рентгенографию органов грудной клетки, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, общий холестерин) и функциональные (электрокардиография) методы обследования. Состояние сосудистой стенки оценивалось с помощью метода объемной сфигмографии, проведенной по стандартной методике в первой половине дня на аппарате VaSera — VS 1500N (FukudaDenshi, Япония). В ходе объемной сфигмографии автоматически были рассчитаны следующие показатели: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) справа и слева, расчетный возраст артерий. За синдром раннего сосудистого старения (EVA — синдром) принимали клиническое состояние, ассоциированное с превышением расчетным

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patient groups

	Основная группа (148 человек)/ The main group (148 people)	Группа сравнения (90 человек)/ Comparison group (90 people)	Уровень значимости/ Significance level p
Возраст, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / Age, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	41 [35; 48]	40 [34; 49]	0,86
Число лиц в возрасте до 40 лет включительно, n (%) / The number of persons under the age of 40 inclusive, n (%)	68 (45,9)	44 (48,9)	0,66
Число лиц от 55 лет включительно, n (%) / The number of persons aged 55 and over inclusive, n (%)	15 (10,2)	15 (16,7)	0,14
Число лиц с отягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственностью, n (%) / The number of people with heredity burdened by cardiovascular pathology, n (%)	27 (19,6)	20 (22,5)	0,60
Число курящих лиц, n (%) / Number of smokers, n (%)	80 (54,1)	53 (58,9)	0,47
Число лиц, страдающих артериальной гипертензией, n (%) / The number of people suffering from hypertension, n (%)	24 (16,2)	13 (14,4)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD / Body mass index, kg/m ² , M±SD	26,8±3,2	26,8±4,0	0,96
Число лиц, страдающих ожирением, n (%) / The number of obese people, n (%)	25 (16,9)	18 (20)	0,55
Число лиц, имеющих общий холестерин крови ≥5,0 ммоль/л, n (%) / The number of people with total blood cholesterol ≥5.0 mmol/l, n (%)	88 (59,5)	44 (48,9)	0,11

Таблица 2. Структура антигипертензивной терапии в группах пациентов, n (%)
Table 2. Structure of antihypertensive therapy in patient groups, n (%)

Группы лекарственных препаратов / Groups of medicines	Основная группа (24 человека)/ The main group (24 people)	Группа сравнения (13 человек)/ Comparison group (13 people)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)
ИАПФ или БРА / ACE inhibitors or ARBs	13 (54,2)	7 (53,8)	0,74
ИАПФ или БРА + мочегонные / ACE inhibitors or ARBs + diuretics	8 (33,3)	4 (30,8)	0,59
ИАПФ + БКК / ACE inhibitors + CCB	2 (8,3)	1 (7,7)	0,72
ИАПФ или БРА + БАБ / ACE inhibitors or ARBs + beta blockers.	1 (4,2)	1 (7,7)	0,59

Примечания: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БАБ — бета-адреноблокаторы

Notes: ACE inhibitors — angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin II receptor blockers, CCB — calcium channel blockers, beta-blockers — beta-adrenoceptor antagonists

возрастом артерий паспортного возраста пациента на 4 года и более (критерии VaSera) [3].

Полученные данные обрабатывались статистически при помощи пакета программ Statistica 6.1 (Stat Soft, США). Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения признака (M) и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q₂₅; Q₇₅] в зависимости от типа распределения. При сравнении значений признака в двух несвязанных группах использованы модифицированный Т — критерий Стьюдента (с учетом неравенства дисперсий) и U — критерий Манна-Уитни при непараметрическом распределении. При сравнении значений признаков в двух связанных группах использован критерий Вилкоксона. При проведении частотного анализа данные в таблицах

представлены в виде абсолютной и относительной частоты изучаемого признака (n (%)). Для сравнения частот исследуемого признака в двух группах использованы критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса или точный критерий Фишера (в зависимости от абсолютной частоты признака в группах). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели объемной сфигмографии, полученные в ходе исследования, приведены в таблице (табл. 3).

В основной группе пациентов получен статистически значимо более высокий индекс жесткости сосудистой стенки, как справа, так и слева. Согласно ряду исследований норма для СЛСИ в возрастной группе 31 — 40 лет составляет 7,4±0,63 единиц, а в возрастной

группе — 41 — 50 лет — $7,55 \pm 0,7$ единиц [14]. Таким образом, средние значения СЛСИ ни в основной группе, ни группе сравнения не превышали возрастные нормативы, что указывает на трудность обнаружения изменений, возникших в стенке сосуда под влиянием шума.

Более высокий расчетный возраст артерий в основной группе пациентов мог свидетельствовать о нарушении биологических механизмов, поддерживающих эластичность сосудистой стенки на физиологическом уровне. Кроме того, в группе лиц, работавших в шуме, расчетный возраст артерий составил 44 [39; 54] года и статистически значимо превышал паспортный возраст пациентов (41 [35; 48] год) (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$), тогда как в группе сравнения указанные показатели составили 39 [34; 39] лет и 40 [34; 39] лет соответственно и были сопоставимы (критерий Вилкоксона, $p=0,52$). Более $\frac{1}{4}$ пациентов основной группы имели синдром раннего сосудистого старения, а в группе сравнения распространенность указанного синдрома была в 3,6 раза ниже ($p=0,003$).

Учитывая сопоставимость групп пациентов по ведущим факторам сердечно-сосудистого риска и критерии исключения из исследования, нельзя исключить, что выявленные различия показателей объемной сфигмографии были связаны с воздействием шума на пациентов основной группы.

Однако среди пациентов обеих групп часть имела установленный диагноз АГ, причем каждый из гипертоников получал антигипертензивную терапию. По данным некоторых исследователей АГ является основным детерминантом раннего сосудистого старения [3]. Что касается влияния антигипертензивной терапии на эластичность сосудистой стенки, то в настоящее время имеются доказательства снижения жесткости сосудов при регулярном приеме препаратов, стабилизирующих артериальное давление [15, 16]. Несмотря на то, что структура антигипертензивной терапии в исследуемых группах пациентов не имела существенных различий, необходимо было учесть индивидуальность изменений сосудистой жесткости на фоне применения препаратов для снижения артериального давления. Кроме того, одномоментный характер проведенного нами исследования не позволял достоверно оценить приверженность пациентов к антигипертензивной терапии и степень достижения целевых показателей артериального давления. В этой связи более информативным представлялся анализ показателей объемной сфигмографии среди пациентов, имевших и не имевших АГ в зависимости от контакта с шумом. Анализ полученных показателей приведен в таблице (табл. 4).

Повышение индекса жесткости сосудистой стенки и расчетного возраста артерий у мужчин, работавших в шуме, было выявлено только среди лиц, не страдавших АГ. ЕВА — синдром чаще всего регистрировался у гипертоников, работавших в условиях воздействия шума 11 случаев (45,8 %) и реже всего у лиц с нормальным артериальным давлением, не имевших контакта с шумом — 5 случаев (6,5 %). Средний возраст лиц, страдавших АГ, в основной группе составлял $48,3 \pm 9,7$ лет, а в группе сравнения — $53,4 \pm 8,2$ лет. Гипертоники,

работавшие в шуме, были несколько моложе, чем гипертоники группы сравнения, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,12$). Таким образом, наличие у пациента АГ и прием антигипертензивных препаратов маскировали изменения сосудистой стенки, возникшие при воздействии повышенного уровня шума. Аналогичным эффектом, вполне вероятно, могло обладать и курение. Согласно литературным данным, курение оказывает негативное влияние на состояние артериальной стенки. В исследованиях, проведенных более 10 лет назад, показан рост артериальной жесткости при регулярном потреблении табака [17, 18]. Литературный обзор, посвященный влиянию курения на скорость распространения и индекс аугментации пульсовой волны, продемонстрировал, что острое, хроническое и даже пассивное курение пагубно влияют на состояние сосудистой стенки, повышая ее жесткость [19]. Негативное влияние потребления табака на артериальную ригидность может проявиться уже в молодом возрасте при небольшом стаже курения [20]. Проведенное нами исследование не было нацелено на оценку влияния курения на артериальную ригидность, в этой связи информативным представлялось исключение курящих пациентов из анализа. Результаты сопоставления показателей объемной сфигмографии в исследуемых нами группах лиц с учетом данных о статусе курения представлены в таблице (табл. 5).

Установлено, что только среди не куривших лиц регистрировалось повышение индекса сосудистой жесткости, расчетного возраста артерий и увеличение распространенности синдрома раннего сосудистого старения в основной группе пациентов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что курение, внеся свой вклад в состояние артериальной стенки, могло мешать выявлению изменений сосудистой жесткости, возникших под воздействием шума. Современные литературные данные подтверждают способность курения влиять на артериальную ригидность. Так крупное популяционное исследование, включавшее 15010 пациентов, продемонстрировало, что курение способствует повышению артериальной жесткости как у мужчин, так и у женщин [21]. В исследованиях российских ученых показано, что СЛСИ достоверно выше в группе курящих пациентов [8] и коррелирует со стажем курения [22].

Таким образом, для определения роли воздействия шума в изменении состояния сосудистой стенки наиболее информативным представлялся анализ параметров объемной сфигмографии среди не куривших пациентов без артериальной гипертензии. Результаты проведенного анализа представлены в таблице (табл. 6).

С учетом всех полученных результатов можно предположить, что показатели объемной сфигмографии, приведенные в таблице 6, наиболее точно отражали изменения эластичности сосудистой стенки, возникшие при воздействии шума. Однако после исключения из исследования курильщиков и гипертоников паспортный возраст обследованных в основной группе составил 42 [37; 48] года, что статистически значимо превышало паспортный возраст обследованных в группе сравнения — 36 [30; 45] лет ($p=0,017$).

Таблица 4. Показатели объемной сфигмографии в группах пациентов, в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Table 4. Indicators of volumetric sphygmography in the groups of patients, depending on arterial hypertension

	с АГ / with AH			без АГ / without AH		
	Основная группа (24 человека)/The main group (24 people)	Группа сравнения (13 человек)/Comparison group (13 people)	Уровень значимости (p)/Significance level (p)	Основная группа (124 человека)/The main group (124 people)	Группа сравнения (77 человек)/Comparison group (77 people)	Уровень значимости (p)/Significance level (p)
СЛСИ справа, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / R — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	8,1 [6,8; 9,15]	7,9 [7,6; 8,4]	0,91	7,2 [6,8; 7,7]	7,0 [6,4; 7,4]	0,005
СЛСИ слева, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / L — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,9 [7,0; 8,85]	8,4 [7,7; 8,8]	0,90	7,2 [6,9; 7,6]	6,9 [6,5; 7,5]	0,007
Расчетный возраст артерий, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / Estimated age of the arteries, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	56,5 [44; 64]	59 [49; 64]	0,75	44 [34; 49]	39 [29; 44]	0,011
Число лиц, имеющих EVA — синдром, n (%) / The number of people with EVA syndrome, n (%)	11 (45,8)	2 (15,4)	0,07	31 (25)	5 (6,5)	0,0005

Примечания: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, EVA — синдром — синдром раннего сосудистого старения

Notes: CAVI — cardio-ankle vascular index (R — right, L — left), EVA syndrome — early vascular aging syndrome

Таблица 3. Показатели объемной сфигмографии в исследуемых группах

Table 3. Indicators of volumetric sphygmography in the study groups

	Основная группа (148 человек)/The main group (148 people)	Группа сравнения (90 человек)/Comparison group (90 people)	Уровень значимости (p)/Significance level (p)
СЛСИ справа, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / R — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,25 [6,8; 7,8]	7,1 [6,5; 7,6]	0,016
СЛСИ слева, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / L — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,2 [6,9; 7,8]	7,1 [6,6; 7,7]	0,025
Расчетный возраст артерий, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / Estimated age of the arteries, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	44 [39; 54]	39 [34; 39]	0,035
Число лиц, имеющих EVA — синдром, n (%) / The number of people with EVA syndrome, n (%)	42 (28,4)	7 (7,8)	0,003

Примечания: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, EVA — синдром — синдром раннего сосудистого старения

Notes: CAVI — cardio-ankle vascular index (R — on the right, L — on the left), EVA — syndrome — syndrome of early vascular aging

Таблица 5. Показатели объемной сфигмографии в исследуемых группах лиц, в зависимости от курения

Table 5. Indicators of volumetric sphygmography in the studied groups of people, depending on smoking

	Курящие / Smokers			Некурящие / Non-smokers		
	Основная группа (80 человек)/The main group (80 people)	Группа сравнения (53 человека)/Comparison group (53 people)	Уровень значимости (p)/Significance level (p)	Основная группа (68 человек)/The main group (68 people)	Группа сравнения (37 человек)/Comparison group (37 people)	Уровень значимости (p)/Significance level (p)
СЛСИ справа, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / R — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,15 [6,7; 7,65]	7,1 [6,6; 7,4]	0,60	7,45 [6,9; 8,35]	7,0 [6,1; 7,8]	0,004
СЛСИ слева, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / L — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,1 [6,7; 7,5]	7,1 [6,7; 7,6]	0,97	7,55 [7,0; 8,3]	7,0 [6,1; 7,7]	0,003
Расчетный возраст артерий, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / Estimated age of the arteries, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	39 [34; 49]	39 [34; 49]	0,65	44 [39; 59]	39 [24; 49]	0,002
Число лиц, имеющих EVA — синдром, n (%) / The number of people with EVA syndrome, n (%)	19 (23,8)	6 (11,3)	0,12	23 (33,8)	1 (2,7)	0,0001

Примечание: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, EVA — синдром — синдром раннего сосудистого старения

Notes: CAVI — cardio-ankle vascular index (R — right, L — left), EVA syndrome — early vascular aging syndrome

Таблица 6. Показатели объемной сфигмографии в зависимости от контакта с шумом у некурящих пациентов без артериальной гипертензии**Table 6. Volumetric sphygmography indicators depending on noise exposure in non-smoking patients without arterial hypertension**

	Основная группа (51 человек)/ The main group (51 people)	Группа сравнения (31 человек)/ Comparison group (31 people)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)
СЛСИ справа, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / R — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,2 [6,9; 7,9]	6,9 [5,9; 7,3]	0,002
СЛСИ слева, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / L — CAVI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	7,3 [7,0; 7,9]	7,1 [5,9; 7,5]	0,0009
Расчетный возраст артерий, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] / Estimated age of the arteries, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅],	44 [39; 54]	34 [24; 44]	0,0003
Число лиц, имеющих EVA — синдром, n (%) / The number of people with EVA syndrome, n (%)	14 (27,5)	1 (3,2)	0,004

Примечание: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, EVA — синдром — синдром раннего сосудистого старения
Notes: CAVI — cardio-ankle vascular index (R — right, L — left), EVA syndrome — early vascular aging syndrome

Таблица 7. Показатели объемной сфигмографии у некурящих пациентов без артериальной гипертензии с поправкой на возраст, Me [Q₂₅; Q₇₅]**Table 7. Volumetric sphygmography scores in normotensive nonsmokers adjusted for age, Me [Q₂₅; Q₇₅]**

	Основная группа (51 человек)/ The main group (51 people)	Группа сравнения (31 человек)/ Comparison group (31 people)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)
СЛСИ справа / R — CAVI	7,2 [6,9; 7,9]	7,05 [6,05; 7,45]	0,02
СЛСИ слева / L — CAVI	7,3 [7,0; 7,9]	6,85 [6,05; 7,65]	0,007

Примечания: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
Notes: CAVI — cardio-ankle vascular index (R — right, L — left)

Таким образом, необходимо было провести корректировку индекса сосудистой жесткости в соответствии с возрастной группой, к которой относились пациенты. Согласно данным литературы различия в индексе сосудистой жесткости между возрастными группами 31 — 40 лет и 41 — 50 лет в среднем составляют 0,15 единиц [13]. Имеющиеся сведения были использованы для проведения возрастной коррекции СЛСИ в группе сравнения. Полученные результаты представлены в таблице (табл. 7).

Несмотря на введенный поправочный коэффициент, СЛСИ справа и слева в основной группе пациентов по-прежнему превышал указанный показатель в группе сравнения. Расчетный возраст артерий в исследуемых группах не нуждался в проведении корректировки, поскольку мог быть сопоставлен с паспортным возрастом пациентов. В группе лиц, работавших в шуме, расчетный возраст артерий составил 44 [39; 54] года и статистически значимо превышал паспортный возраст — 42 [37; 48] года ($p=0,004$). Тогда как в группе сравнения указанные показатели были сопоставимы и составляли 34 [24; 44] года и 36 [30; 45] лет соответственно ($p=0,27$).

При анализе распространенности синдрома раннего сосудистого старения также не было необходимости в проведении корректировки, поскольку при диагностике указанного синдрома индивидуальные параметры сосудистой жесткости пациента сопоставлялись с возрастной нормой. Распространенность

EVA — синдрома, оцененная у некуривших лиц без АГ, была значительно выше у мужчин, работавших в шуме, и составила 14 случаев (27,5%) в основной группе и 1 случай (3,2%) в группе сравнения ($p=0,004$).

В литературе имеется небольшое число исследований, содержащих сведения о состоянии сосудистой стенки при воздействии на организм факторов производственной среды. Так в исследованиях отечественных ученых было продемонстрировано увеличение жесткости сосудов у лиц, работавших в условиях воздействия промышленных аэрозолей [23] и повышенных концентраций меди в воздухе рабочей зоны [24]. Зарубежными исследователями было показано увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий при воздействии на организм высокого уровня шума [25]. Однако изменения сосудистой жесткости у пациентов, работавших в шуме, изучены недостаточно. Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить возможный механизм воздействия шума на сердечно-сосудистую систему и подчеркивает необходимость пристального наблюдения за состоянием сердца и сосудов у лиц, контактирующих с повышенным уровнем шума. В перспективе дальнейшей разработки темы возможно исследование взаимосвязи между уровнем шума, воздействию которого подвергается пациент в настоящее время, и риском наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

Выводы

У мужчин, работавших в условиях воздействия шума, наблюдалось увеличение индекса жесткости артериальной стенки по сравнению с мужчинами, не имевшими контакта с шумом. При этом расчетный возраст артерий у лиц, работавших в шуме, значимо превышал паспортный возраст пациентов. Распространенность синдрома раннего сосудистого старения у лиц, работавших в шуме, была увеличена в 8,6 раз по сравнению с лицами, не имевшими контакта с вредными производственными факторами (после коррекции на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска: возраст, курение и артериальную гипертензию). Таким образом, воздействие на организм человека шума, превышающего допустимый уровень, можно рассматривать как один из факторов, ускоряющих темпы сосудистого старения.

Список литературы / References:

- Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., и др. Концепция раннего сосудистого старения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(5): 742-749. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749
Burko N.V., Avdeeva I.V., Oleynikov V.E., et al. The Concept of Early Vascular Aging. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019; 15(5): 742-749. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749 [in Russian].
- Saz-Lara A, Cavero-Redondo I, Pascual-Morena C, et al. Early vascular aging as an index of cardiovascular risk in healthy adults: confirmatory factor analysis from the EVasCu study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1): 209. doi: 10.1186/s12933-023-01947-9.
- Солдатенкова Н.А., Орлов А.В., Ротарь О.П. и др. Раннее сосудистое старение: распространность и предикторы в российской популяции. Биотехносфера. 2016; 44(2): 22-28.
Soldatenkova N.A., Orlov A.V., Rotar O.P. et al. Early vascular aging: prevalence and predictors in the Russian population. *Biotechnosphere*. 2016; 44(2): -28 [in Russian].
- Ji H, Kwan AC, Chen MT, et al. Sex differences in myocardial and vascular aging. *Circ Res*. 2022; 130(4): 566-577. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319902.
- Туктаров А.М., Обрезан А.А., Филиппов А.Е., и др. Раннее сосудистое старение и его взаимосвязь с основными компонентами метаболического синдрома. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(3-4): 14-21. doi: 10.33029/2309-1908-2020-8-3-4-14-21
Tuktarov A.M., Obrezan A.A., Filippov A.E., et al. Early vascular aging and its relationship with the main components of the metabolic syndrome. *Cardiology: news, opinions, training*. 2020; 8(3-4): 14-21. doi: 10.33029/2309-1908-2020-8-3-4-14-21 [in Russian].
- Ryder JR, Northrop E, Rudser KD, et al. Accelerated early vascular aging among adolescents with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(10): e014891. doi: 10.1161/JAHA.119.014891.
- Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 196-202. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202
Fomina E.S., Nikiforov V.S. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021; 11(3): 196-202. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202 [in Russian].
- Милютина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В. и др. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии. Клиническая медицина. 2021; 99(1): 53-57. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57
Milyutina M.Yu., Makarova E.V., Menkov N.V. et al. Effect of smoking on the stiffness of the vascular wall in men of working age according to volumetric sphygmography. *Clinical medicine*. 2021; 99(1): 53-57. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57 [in Russian].
- Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. Артериальная гипертензия. 2020; 26(2): 133-145. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145
Rotar O.P., Tolkunova K.M. Vascular aging in the concepts of EVA and SUPERNOVA: a continuous search for damaging and protective factors. *Arterial hypertension*. 2020; 26(2): 133-145. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145 [in Russian].
- Foraster M, Eze IC, Schaffner E, et al. Exposure to road, railway, and aircraft noise and arterial stiffness in the SAPALDIA Study: Annual Average Noise Levels and Temporal Noise Characteristics. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(9): 097004. doi: 10.1289/EHP1136.
- Rojek M, Rajzer MW, Wojciechowska W, et al. Relationship among long-term aircraft noise exposure, blood pressure profile, and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2019; 37(7): 1350-1358. doi: 10.1097/JH.0000000000002060.
- Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Прогностическое значение маркеров раннего сосудистого старения по данным объемной сфигмографии в популяционной выборке взрослого городского населения. (По материалам исследования ЭССЕ-РФ в г. Томск). Кардиологический вестник. 2023; 18(1): 55-64. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801155
Zairova A.R., Rogozza A.N., Oshchepkova E.V. et al. Prognostic markers of early vascular aging according to volumetric sphygmography in adult urban population sample. (Based on the ESSE-RF study in Tomsk). *Russian Cardiology Bulletin*. 2023; 18(1): 55-64. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801155 [in Russian].
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [in Russian].
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(2): 4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(2): 4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [in Russian].
- Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербакова Е.С. и др. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности её снижения при современной антигипертензивной терапии. Казанский мед. ж. 2014; 4: 575-581.
Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Shcherbakova E.S. et al. Arterial stiffness as a marker of the risk of cardiovascular events and the possibility of its reduction with modern antihypertensive therapy. *Kazan med. zh.* 2014; 4: 575-581 [in Russian].

16. Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(6): 831-839.
- Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The effect of a fixed combination of valsartan/amlodipine on blood pressure and vascular stiffness parameters in patients with grade 1-2 essential hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14(6): 831-839 [in Russian].
17. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. J Atheroscler Thromb. 2010; 17(5): 517-25. doi: 10.5551/jat.3707.
18. Hata K, Nakagawa T, Mizuno M, et al. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study. Tob Induc Dis. 2012; 10(1): 11. doi: 10.1186/1617-9625-10-11.
19. Doonan R, Hausvater A, Scallan C, et al. The effect of smoking on arterial stiffness. Hypertens Res. 2010 May; (5): 398-410. doi: 10.1038/hr.2010.25. Epub 2010 Apr 9.
20. Léránt B, Christina S, Oláh L, et al. Az érfalvastagság és érfalmerevség összehasonlító vizsgálata dohányzó és nem dohányzó egyetemisták körében. Ideggyogy Sz. 2012; 65(3-4): 121-126.
21. Hahad O, Schmitt VH, Arnold N, et al. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. Clin Res Cardiol. 2023; 112: 270-284. doi: 10.1007/s00392-022-02092-1.
22. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., и др. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(5): 67-72. doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-67-72
- Сумин А.Н., Shcheglova A.V., Fedorova N.V., et al. Values of cardiac-ankle vascular index in healthy people of different age by the data of ESSE-RF study in Kemerovskaya Region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015; 14(5): 67-72. doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-67-72 [in Russian].
23. Милютина М.Ю., Макарова Е.В., Иванова Ю.В. и др. Раннее сосудистое старение у лиц, работающих в условиях воздействия промышленного аэрозоля. Медицина труда и промышленная экология. 2019; 1(10): 855-859. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-10-855-859.
- Milutina M.Yu., Makarova E.V., Ivanova Yu.V. et al. Syndrome of early vascular aging in persons working under the influence of industrial aerosol. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2019; 1(10): 855-859. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-10-855-859 [in Russian].
24. Коневских Л.А., Ладохина Т.Т., Константинова Е.Д., и др. Влияние факторов производственной среды и образа жизни на состояние артериальных сосудов у работников, занятых в производстве меди. Гигиена и санитария. 2020; 99 (1): 45-50. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-45-50.
- Konevskikh L.A., Ladokhina T.T., Konstantinova E.D., et al. The impact of occupational and lifestyle factors on the state arterial vessels in copper industry workers. Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal). 2020; 99 (1): 45-50. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-45-50 [in Russian].
25. Halonen JI, Dehbi HM, Hansell AL, et al. Associations of night-time road traffic noise with carotid intima-media thickness and blood pressure: The Whitehall II and SABRE study cohorts. Environ Int. 2017; 98: 54-61. doi: 10.1016/j.envint.2016.09.023.



Полисан
Интеллект
на защите здоровья



Российское фармацевтическое производство с европейскими стандартами качества

Собственный научно-технологический центр – уникальная площадка для разработки инновационных лекарственных средств

polisan.ru



Реамберин
Антигипоксическое дезинтоксикационное средство



Цитофлавин
Оригинальный четырехкомпонентный нейропротектор



Ремаксол
Инфузионный гепатопротектор

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Регистрационные номера лекарственных препаратов:
Реамберин ЛП-№(000801)-(РГ-РУ), Цитофлавин таблетки ЛП-№(000923)-(РГ-РУ),
раствор ЛП-(№000973)-РГ-РУ, Ремаксол ЛП-№(002562)-(РГ-РУ)

