

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

2024 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 14

№ 2

**Коллектив ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России
поздравляет своего замечательного ректора — профессора
Григория Анатольевича Игнатенко с юбилеем!**



О заслугах Григория Анатольевича можно говорить много, но, прежде всего, следует отметить, что его руководство нашим ВУЗом совпало с тяжелейшим этапом жизни университета. Возглавив ДонГМУ 9 февраля 2017 г., Г.А. Игнатенко провёл нашу образовательную организацию через непростой этап становления университета в условиях военных действий на Донбассе, а после вхождения ДНР в состав России — адаптации к правовым и образовательным стандартам Российской Федерации.

Руководство Игнатенко — сочетание манеры напористого лидера и человеческого подхода. Все, кто знает Григория Анатольевича, признают его редкий дар всегда оставаться человеком, слышать подчи-

ненных и всегда идти навстречу сотрудникам. Он в любую минуту может выслушать, обсудить любой вопрос и приложить максимум своих сил для его решения. За годы его ректорства университет постоянно работал и развивался. Игнатенко умеет понимать нужды сотрудников, а главное — профессионально объединяет кадры для решений самых сложных задач. Он уникален в подборе эффективной команды исполнителей, выбирая лучших и наиболее ответственных. Ректор постоянно находится в университете, во всё вникая и взваливая на себя ответственность за принятые решения.

Работать с Григорием Анатольевичем одновременно и легко, и тяжело. Ощущаемая лёгкость исходит из того, что ректор видит в каждом, прежде всего, человека, уважает подчиненных, не стесняясь публично поблагодарить и восхититься результатом работы. А тяжело работать, решая ответственные задачи, с чувством невозможности подвести своего ректора.

Григорий Анатольевич Игнатенко — ученый, глубоко проникающий в базовые научные понятия. Потрясающий педагог, наследник донецкой школы пропедевтики внутренних болезней и основатель кардиологической школы Донбасса. Чуткий врач, обладающий огромным опытом и даром понимать чаяния больных. Единый лидер нашего коллектива с непревзойденным талантом добиваться решения самых разных задач. Человек академического уровня! Преданный патриот, который доказал любовь к Родине жертвенной работой одновременно и врачом, и наставником, и профессором, и ученым, и руководителем в одном из самых авторитетных высших учебных заведений родного Донбасса.

***С Днем Рождения, дорогой ректор!
Многия и благая лета, Григорий Анатольевич!***

*Коллектив сотрудников кафедры терапии
им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО
ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России
Донецк, ДНР, Россия*

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, Российский университет медицины (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, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин 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)
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)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонова 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, Российский университет медицины (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)
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

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., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «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 25.03.2024 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: 10.20514/2226-6704-2024-2



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АПРЕЛЬ 2024 (№ 2(76))

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., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)

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

Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (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)

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)

Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry

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 I.N. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., 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 I.N. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

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

Ella Yu. Solovyeva — 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. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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)

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.



THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

APRIL 2024 (№ 2(76))

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.), 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 25.03.2024
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: 10.20514/2226-6704-2024-2

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- Р.Н. Мустафин, Э.А. Галиева*
Роль микроРНК и ретроэлементов в патогенезе атеросклероза 85

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин*
Особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения
IgG₄-склерозирующего холангита 96

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Т.Ю. Агафонова, Н.Н. Еловицова, О.В. Бронникова,
Д.А. Голядинец*
Постковидный синдром: персистенция симптомов и факторы риска
(продольное обсервационное исследование) 108
- Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Т.С. Кузнецова*
Вклад патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации
у пациентов старшей возрастной группы 116
- Т.Х. Нгуен, Л.Ю. Ильченко, Л.И. Мельникова,
К.К. Кюреган, И.В. Гордейчук*
Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов и ее предикторы
у пациентов с хроническим гепатитом В 124
- Ю.О. Родионова, Е.А. Старовойтова, С.В. Федосенко,
С.В. Нестерович, А.И. Иванова, М.Б. Аржаник, О.Л. Семенова,
А.П. Зима, Д.А. Винокурова, О.А. Денисова*
Ранние клинико-лабораторные предикторы госпитальной летальности у пациентов
с сепсисом на фоне пневмонии 132
- Г.Р. Гиматдинова, О.Е. Данилова, И.Л. Давыдкин,
О.А. Рубаненко, Т.Ю. Степанова*
Ассоциация клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности
у пациентов с неходжкинскими лимфомами в процессе программной противоопухолевой
терапии 144
- Л.Д. Садретдинова, Х.Х. Ганцева, А.Ф. Иткулов,
А.В. Тюрин*
Иммунологические маркеры у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями
в различные периоды COVID-19 154

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

LECTURES

- R.N. Mustafin, E.A. Galieva*
Role of MicroRNAs and Retroelements in the Pathogenesis of Atherosclerosis 85

REVIEW ARTICLES

- A.K. Guseva, A.V. Okhlobystin*
Clinical Features, Differential Diagnosis and Treatment of IgG₄-Related Sclerosing Cholangitis 96

ORIGINAL ARTICLE

- T.Yu. Agafonova, N.N. Elovikova, O.V. Bronnikova, D.A. Golyadinets*
Post-COVID Syndrome: Persistence of Symptoms and Risk Factors (Longitudinal Observational Study) 108
- E.V. Efremova, A.M. Shutov, T.S. Kuznetsova*
Chronic kidney disease in older patients: the contribution of kidney pathology to the estimated glomerular filtration 116
- T.H. Nguyen, L.Yu. Ilchenko, L.I. Melnikova, K.K. Kyuregyan, I.V. Gordeychuk*
Efficacy and its Predictors of Antiviral Therapy with Nucleos(T)Ide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B 124
- Yu.O. Rodionova, E.A. Starovoitova, S.V. Fedosenko, S.V. Nesterovich, A.I. Ivanova, M.B. Arzhanik, O.L. Semenova, A.P. Zima, D.A. Vinokurova, O.A. Denisova*
Early Clinical and Laboratory Predictors of Hospital Mortality in Patients with Sepsis Secondary to Pneumonia 132
- G.R. Gimatdinova, O.E. Danilova, I.L. Davydkin, O.A. Rubanenko, T.Y. Stepanova*
Assessment of Clinical and Diagnostic Indicators of Cardiovascular Toxicity in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas in the Course of Programmatic Antitumor Therapy 144
- L.D. Sadretdinova, H.H. Gantseva, A.F. Itkulov, A.V. Tyurin*
Immunological Markers in Patients with Gastroenterological Manifestations During Different Periods of COVID-19 154

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

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2023):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95

УДК 616.13.002.2

EDN: CEHECW

**Р.Н. Мустафин*¹, Э.А. Галиева²**¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия.²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

РОЛЬ МИКРОРНК И РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

R.N. Mustafin*¹, E.A. Galieva²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Role of MicroRNAs and Retroelements in the Pathogenesis of Atherosclerosis

Резюме

Атеросклероз является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения. Характерно значительное увеличение распространенности атеросклероза с возрастом, что свидетельствует о возможном влиянии на развитие болезни механизмов старения, в том числе изменений эпигенетических факторов, обусловленных регуляторным влиянием транспозонов. Триггерами атеросклероза являются также вирусные инфекции, которые способствуют активации ретроэлементов и стимуляции интерферонового ответа продуктами их экспрессии с развитием хронического воспаления, с нарушением регуляции генов иммунной системы, микроРНК и длинных некодирующих РНК. Перспективным направлением лечения атеросклероза является эпигенетическое воздействие на экспрессию специфических генов, вовлеченных в патогенез атеросклероза с помощью малых интерферирующих РНК. В данном отношении прошли клинические испытания препараты инклизан и олпасиран, показавшие свою эффективность. Поэтому актуален поиск новых молекулярных мишеней в данном направлении, в качестве которых могут служить транспозоны, являющиеся источниками некодирующих РНК. Изменение активности ретроэлементов при старении оказывает глобальное регуляторное влияние на функционирование всего генома, способствуя развитию возраст-ассоциированной патологии. Анализ научной литературы позволил идентифицировать 29 произошедших от ретроэлементов микроРНК, изменения экспрессии которых определены как при старении, так и при атеросклерозе, что подтверждает предположение о роли активированных при старении ретроэлементов в развитии атеросклероза. Выявленные микроРНК предполагается использовать для таргетного воздействия с целью продления жизни и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, микроРНК, ретроэлементы, таргетная терапия.

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 25.01.2024 г.

Принята к публикации 06.03.2024 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. РОЛЬ МИКРОРНК И РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95. EDN: CEHECW

Abstract

Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular disease among adults. The incidence of atherosclerosis increases significantly with age, which indicates the possible influence of aging mechanisms on the development of the disease, including changes in epigenetic factors caused by pathological activation of transposable elements. Triggers of atherosclerosis are also viral infections, which promote the expression of retroelements that stimulate the interferon response with the development of chronic inflammation. Activated retroelements also alter the regulation of immune system genes and epigenetic factors, including the pathological production of microRNAs and long non-coding RNAs. A promising direction for

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

atherosclerosis treatment is the epigenetic impact on the expression of specific genes involved in the pathogenesis of atherosclerosis using small interfering RNAs. In this regard, the drugs inclisiran and olpasiran have undergone clinical trials and have shown their effectiveness. Therefore, it is important to search for new molecular targets in this direction, which can serve as transposons, which are sources of non-coding RNAs. Changes in the activity of retroelements during aging have a global regulatory effect on the functioning of the entire genome, contributing to the development of age-associated pathology. An analysis of the scientific literature made it possible to identify 29 microRNAs derived from retroelements, changes in the expression of which have been identified both during aging and atherosclerosis. These microRNAs can be used as tools for prolonging life and treating cardiovascular pathology. The results obtained also indicate that retroelements pathologically activated during aging cause the development of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, microRNAs, retroelements, targeted therapy.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.01.2024

Accepted for publication on 06.03.2024

For citation: Mustafin R.N., Galieva E.A. Role of MicroRNAs and Retroelements in the Pathogenesis of Atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95. EDN: CEXECW

АС — атеросклероз, АС ПАНК — атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ГМКС — гладкомышечные клетки сосудов, РЭ — ретроэлементы, ЭК — эндотелиальные клетки

Введение

Атеросклероз (АС) является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний в мире. АС характеризуется многолетним латентным периодом и частым развитием более чем в одном сосудистом русле. Его основные клинические проявления включают АС с поражением коронарных, сонных артерий, периферических артерий нижних конечностей (АС ПАНК) и др., ишемическую болезнь сердца и ишемию головного мозга. Жировые отложения в стенках артерий постепенно перерастают в атеромы и характерные бляшки, острый разрыв которых вызывает локальный тромбоз, приводящий к частичной или полной окклюзии пораженной артерии [1]. Глобальная распространенность АС ПАНК (от аорто-подвздошного сегмента до артерий стоп) возросла с 2000 по 2015 год на 45%, составляя 5,6% взрослого населения в мире (7,4% — в странах с высоким уровнем и 5,1% — с низким и средним уровнем дохода) [2]. Показатели смертности от ИБС в странах Восточной Европы, включая Россию, составили 434 на 100000 мужчин и 235 на 100000 женщин, от ишемического инсульта — 138 на 100000 населения России. Помимо средовых факторов, таких как курение, неправильное питание с дислипидемией и ожирением [1], в этиопатогенезе АС важную роль играют старение и наследственность [3]. На развитие АС оказывают влияние также заболевания почек в связи с ускоренной кальцификацией как интимы сосудов (приводящей к отложению кальция в атеросклеротических бляшках), так и средней оболочки (с повышением жесткости сосуда) [1]. На развитие АС ПАНК большее влияние (по сравнению с ИБС) оказывает курение и развитие сахарного диабета 2 типа. Однако для 2/3 больных АС ПАНК характерна также ИБС и ишемия головного мозга, что свидетельствует о системности поражения сосудов. Простым и надежным диагностическим тестом АС ПАНК является лодыжечно-плечевой индекс, который определяется путем деления систолического

артериального давления на голени над голеностопным суставом на систолическое давление на плече [3].

Согласно результатам мета-анализов, с периферическим атеросклерозом достоверно ассоциированы аллельные варианты генов *SYTL3* (rs2171209), *TCF7L2* (rs290481), *CYP2B6* [3]. С ишемической болезнью сердца достоверно ассоциированы полиморфизмы 57 различных генов [4]. С ишемией головного мозга ассоциированы аллельные варианты генов *VCAM1*, *LAMC2*, *GP1BA*, *PROC*, *KLKB1*, *F11*, которые предполагается использовать для лечения болезни [5]. Однако объяснить роль такого количества генов в развитии АС, а также использовать их в качестве мишеней для таргетной терапии не представляется возможным. Более перспективно исследование эпигенетических механизмов АС, которые обратимы и могут быть эффективно скорректированы с помощью некодирующих РНК (нкРНК). К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с использованием нкРНК. Регуляторами эпигенетических факторов в онтогенезе являются транспозоны, к которым относятся ретроэлементы (РЭ) и ДНК-транспозоны [6]. Проведенное в 2022 году сравнительное исследование эпигенетических факторов образцов больных АС и здорового контроля показало 47 активированных (гипометилированных) и 90 инактивированных (гиперметилированных) генов при АС, а также 10 ключевых генов АС (*TCF7L2*, *CACNA1C*, *NRP1*, *GABBR2*, *FANCC*, *DCK*, *CCDC88C*, *TCF12*, *ABLIM1*, *PBX1*), дифференциально экспрессируемых под влиянием микроРНК и патологического метилирования [7]. В развитии АС важную роль играет ассоциированное со старением воспаление стенок сосудов [8], тогда как для старения характерна патологическая активация РЭ HERV (эндогенные ретровирусы человека [9] и LINE-1 (длинные диспергированные ядерные элементы) [10], продукты транскрипции и трансляции которых стимулируют гиперпродукцию

интерферона, приводя к хроническим воспалительным процессам в организме [9, 11]. Роль транспозонов в инициации и развитии АС обусловлена не только опосредованным интерфероном воспалением, но и участием в функционировании иммунной системы. Об этом может свидетельствовать возникновение необходимых для V(D)J рекомбинации RAG1 и RAG2 от транспозонов [12], использование ERV в качестве энхансеров генов HLA-G [13] и интерферон-индуцибельных генов (формируя таким образом транскрипционные сети интерферонового ответа [14]). Мета-анализы показали роль дисрегуляции РЭ в аутоиммунной патологии [15], с которой достоверно ассоциировано развитие АС [16].

Для АС характерно устойчивое воспаление вследствие поляризации АС-ассоциированных макрофагов из противовоспалительных (M2-подобных) в провоспалительные (M1-подобные) под влиянием эпигенетических факторов. Поскольку макрофаги играют важную роль в организации всего процесса развития АС, от инициации до разрыва бляшки, их называют АС-ассоциированными макрофагами. Так как АС характеризуется не разрешающимся воспалением, современные методы лечения, включая статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и аспирин, не оказывают значительного эффекта на прогрессирование болезни, поскольку не воздействуют конкретно на макрофаги и их поляризацию [17]. HERV-K102 экспрессируются

активированными моноцитами и выходят в вакуоли, связанными с их поверхностями, превращая клетки в «пенистые». Высвобождение HERV-K102 происходит только при лизисе макрофагов. При этом HERV-K102 защищают клетки человека от вирусных инфекций и злокачественных новообразований [18]. В связи с тем, что в развитии АС в клинических исследованиях показана роль вирусов ВИЧ, простого герпеса HSV-1 и HSV-2, гепатитов С (HCV) и В, цитомегаловируса (CMV), Т-клеточного лейкоза и папилломы (HPV), гриппа (подробно описано в системном обзоре [19]), гиперпродукция HERV-K102 в качестве защитного механизма [18] может стать причиной нарушения экспрессии генов в макрофагах, что ведет к их патологии и вовлеченности в патогенез АС [20]. Активаторами экспрессии РЭ являются стрессовые факторы [21].

Транспозоны служат регуляторами экспрессии генов на протяжении всего онтогенеза человека [22], являясь при этом драйверами эпигенетической регуляции [6], поскольку служат источниками нкРНК, таких как микроРНК [23] и длинные нкРНК [24, 25]. В связи с этим изменения экспрессии специфических нкРНК при АС могут отражать дисрегуляцию РЭ в данных процессах (рисунок 1). При этом нкРНК не только участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, но и являются ключевыми драйверами модификаций ДНК и гистонов [6] за счет механизма РНК-направленного ДНК-метилирования (RdDM).

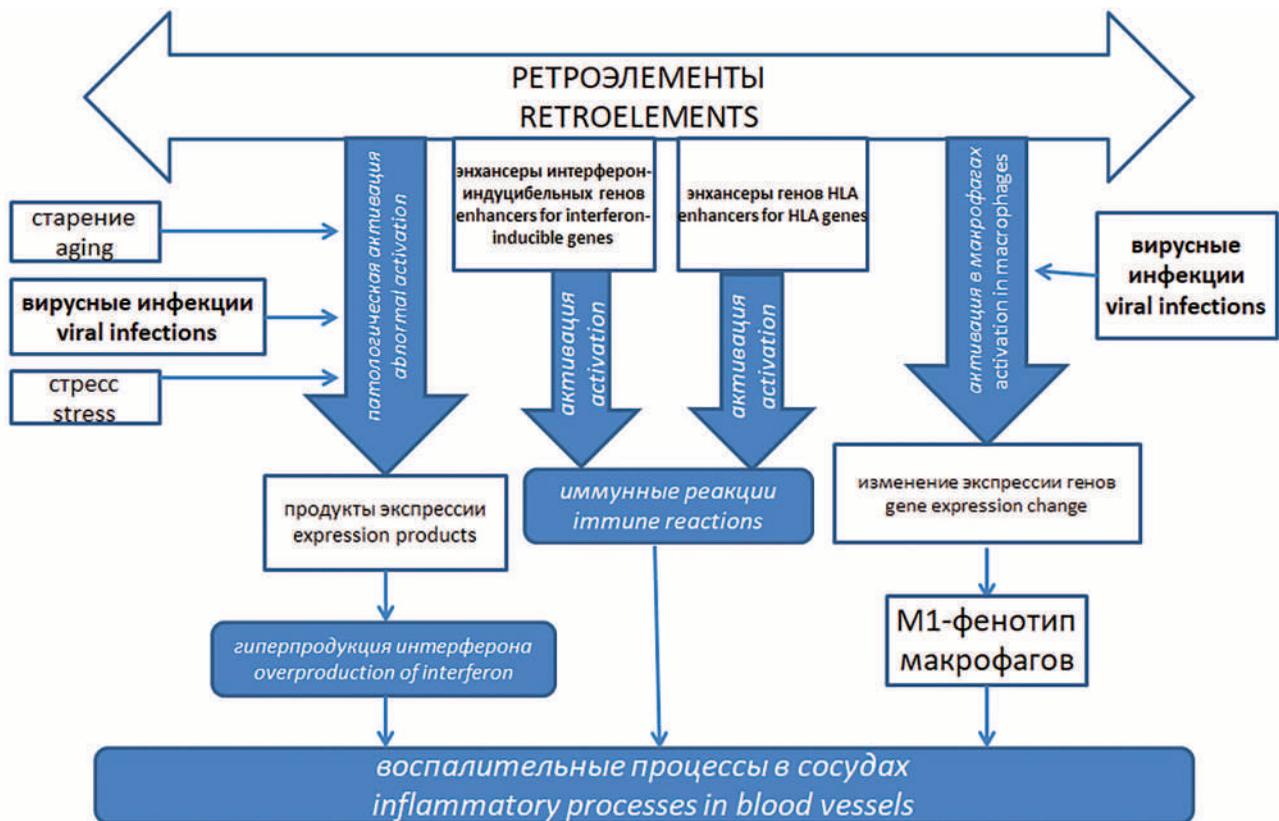


Рисунок 1. Схема участия ретроэлементов в этиопатогенезе атеросклероза.

Figure 1. Scheme of retroelements involvement in atherosclerosis development.

Данный феномен, первоначально открытый у растений, выявлен у человека [26]. За последние десятилетия разрабатываются новые способы воздействия на воспаление при АС, такие как блокирование рекрутирования воспалительных клеток (с помощью антагонистов хемокиновых рецепторов и молекул адгезии), нейтрализация провоспалительных факторов (моноклональные антитела против хемокинов и цитокинов), стабилизация бляшек (ингибиторы матриксных металлопротеиназ). Однако почти все они не показали свою эффективность на доклинических и ранних клинических испытаниях. Например, моноклональное антитело против IL-1 β канакинумаб снижает уровни С-реактивного белка и частоту повторных сердечно-сосудистых событий, не влияя на уровень холестерина ЛПНП. Поэтому одним из перспективных направлений может стать направленное изменение поляризации макрофагов за счет таргетного воздействия на эпигенетические факторы с помощью микроРНК [17]. Наиболее оптимальной схемой можно назвать использование микроРНК как для изменения поляризации макрофагов, так и для воздействия на патологически активированные при АС транспозоны.

Роль произошедших от ретроэлементов микроРНК в развитии атеросклероза

Участие РЭ в этиопатогенезе атеросклероза связано не только с воздействием на экспрессию генов и с активацией иммунной системы, но также опосредовано непосредственным образованием из транскриптов LINE [27] и HERV [28] длинных нкРНК, которые играют важную роль в развитии АС [29]. Кроме того, произошедшие от ретроэлементов микроРНК [23], вовлеченные в патогенез АС, взаимодействуют со своими эволюционными источниками (РЭ) в структуре генома и с молекулами их транскриптов, приводя к образованию патологических генных сетей, выявление и описание которых может стать основой эффективной таргетной терапии АС. Потенциальной терапевтической мишенью может стать miR-1246, возникшая от LTR-ERVL и частично комплементарная ее последовательности [23]. Данная микроРНК способствует пролиферации, инвазии и дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [30]. Патологическая пролиферация ГМКС вызывает образование бляшек при АС. При этом ГМКС могут переходить к менее дифференцированным формам, в которых отсутствуют маркеры ГМКС, в том числе в макрофагоподобные клетки, способствующие прогрессированию АС и воспалению [31].

Ассоциированная со старением [32] miR-1248, произошедшая в эволюции от SINE/Alu [23], подавляет экспрессию тромбомодулина в эндотелиальных клетках-предшественниках, что свидетельствует о ее возможном участии в патогенезе АС [33]. MiR-1257, возникшая от ERVL [23], участвует в путях сборки белков главного комплекса гистосовместимости МНС и регулирует различные гены-мишени, главным образом *CALR*, а также *POMC*, *TLR4*, *IL10*, *ATF6*, способствуя прогрессированию АС [34]. У больных инфарктом

миокарда в экзосомах, полученных из макрофагов M2, определены высокие уровни miR-1271 [35], произошедшей от LINE2 [23]. При исследовании образцов коронарных артерий больных АС определено значительное повышение экспрессии miR-1273 [36], семейство которой произошло в эволюции от LINE, SINE, ERVL [23].

У больных ишемическим инсультом было выявлено повышение уровня miR-1290 (возникшей от SINE/MIR [23]) в образцах периферической крови по сравнению со здоровым контролем [37]. Произошедшая от LINE1 [23] miR-147, обладает атерогенными свойствами, индуцируя экспрессию ICAM-1 (внутриклеточная молекула адгезии 1) эндотелиальными клетками (ЭК) [38]. LINE2 в эволюции являлась источником miR-151 [23], которая подавляет апоптоз ЭК и играет важную роль в развитии АС. Мишенью miR-151 являются IL-17A, а также белок BAX, с-каспазы 3 и 9 [39]. Экспрессия miR-192 (возникла от LINE2 [23]) значительно выше в сыворотке крови больных АС. Данная микроРНК способствует пролиферации и миграции ГМКС [40]. В сыворотке больных АС выявлено значительное снижение уровня miR-211 [41], произошедшей от LINE2 [23].

В плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией определено значительное повышение уровней miR-28, которая повышает экспрессию ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер, регулятор гомеостаза холестерина и фосфолипидов), что коррелировало с активацией трансляции LXR α в макрофагах [42]. MiR-28 в эволюции произошла от LINE2 [23] и характеризуется специфической экспрессией при нестабильной стенокардии. В данном отношении miR-28 является морфологическим субстратом, поскольку участвует в патофизиологических стимулах инфаркта миокарда. MiR-28 расположена в интроне 6 гена *LPP* (предпочтительный партнер липомы) и регулирует миграцию, адгезию, пролиферацию, апоптоз клеток, в том числе ГМКС при атеросклерозе [42]. Повышенная экспрессия miR-31 (возникла от LINE2 [23]) способствует прогрессированию АС за счет воздействия на NOX4 (НАДФ оксидаза-4, фермент нефагоцитарных клеток, катализирующий восстановление молекулярного кислорода до различных активных форм) [42]. Для пациентов с хронической ИБС специфична усиленная экспрессия miR-320b, которая регулирует отток холестерина из макрофагов. Введение miR-320b экспериментальным животным увеличивало размеры атеросклеротических бляшек, содержание поврежденных макрофагов и уровни провоспалительных цитокинов за счет усиления фосфорилирования NF- κ B [43]. Источником miR-320b в эволюции является LINE2 [23]. Использование miR-320b в качестве объекта для таргетного воздействия в лечении АС [43] может быть перспективным направлением, поскольку является основой для решения проблемы регуляции поляризации макрофагов в большинстве современных исследований [17].

Произошедшая от LINE2 miR-325 способствует развитию АС за счет подавления экспрессии гена *KD-MIA* (кодирует лизиновую деметилазу 1A, компонента комплексов деацетилаз гистонов), снижая уровни SREBF1 (транскрипционный фактор, связывающийся

с промотором гена рецептора липопротеина низкой плотности) и ингибируя активацию пути PPAR γ -LXR-ABCA1 [44]. Возникшая от SINE/MIR miR-335 [23], оказалась на высоком уровне в плазме крови больных АС [45]. В периферических мононуклеарах определены высокие уровни miR-342 [46], возникшей от SINE/tRNA-RTE [23], которая положительно коррелировала с концентрациями в сыворотке крови IL-6 и TNF- α [46]. Определено значительное повышение в сыворотке больных АС miR-374 (произошла от LINE2 [23]), которая стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС [47]. Снижение оттока свободного холестерина из макрофагов и усиленный приток окисленных липопротеинов низкой плотности является важным фактором развития АС. В метаболических путях, регулирующих эти процессы, участвует произошедшая от SINE/MIR и LINE2 [23] miR-378 [48]. Ускоряет развитие АС за счет влияния на макрофаги (нарушая их аутофагию) также miR-384 [49], произошедшая от LINE-Dong-R4 [23].

Низкая экспрессия miR-421 (источник — LINE2 [23]) в сыворотке, бляшках и ГМКС у больных ИБС повышает уровни CXCL2 (секреторный белок, вовлеченный в иммунорегуляторные и воспалительные процессы) [50]. MiR-4487 (произошла от LINE1 [23]) стимулирует миграцию и выживаемость ГМКС и ингибирует их апоптоз путем целевого воздействия на RASA1 (супрессор RAS, контролирующий пролиферацию и дифференцировку клеток) [51]. У больных с АС крупных сосудов определено достоверное снижение экспрессии miR-493 по сравнению с контролем [52].

Данная микроРНК произошла от LINE2 [52]. MiR-495 (источник — ERVL [52]) участвует в патогенезе АС путем связывания с кольцевой РНК hsa_circ_0126672 [53]. MiR-520d (произошла от SINE/Alu [23]) ингибирует экспрессию гена PCSK9 (пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9, мутации в котором вызывают семейную гиперхолестеринемию), вызывающего деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности [54]. У пациентов с ИБС в жировой ткани вокруг коронарных артерий определено снижение экспрессии miR-548. Представители семейства данной микроРНК произошли в эволюции от различных РЭ (LINE1, LINE2, LTR-ERVL, LTR-Gypsy, LTR-ERV1, SINE/MIR) и ДНК-ТЕ (TcMar, hAT Charlie) [23]. MiR-548 регулирует экспрессию HMGB1 (негистоновый белок, связывающий хроматин и участвующий в контроле транскрипции, репликации и репарации ДНК) [55]. В сосудах головного мозга больных АС экспрессия miR-552 (произошла от LINE1 [23]) повышается под влиянием PDGF-BB (фактор роста тромбоцитов-BB) в ГМКС, что ведет к стимуляции их пролиферации, инвазии и миграции [56].

Кольцевая РНК circ_0086296 индуцирует АС через петлю обратной связи IFIT1/STAT1, действуя как губка для miR-576 (возникла от LINE1 [23]). Последняя ингибирует экспрессию IFIT1 (индуцируемый интерфероном белок с тетраэрикопептидными повторами), препятствуя развитию АС [57]. Кольцевая РНК has_circ_0008896 стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС посредством взаимодействия с miR-633 (произошедшая от SINE/MIR [23]) и регулирующая

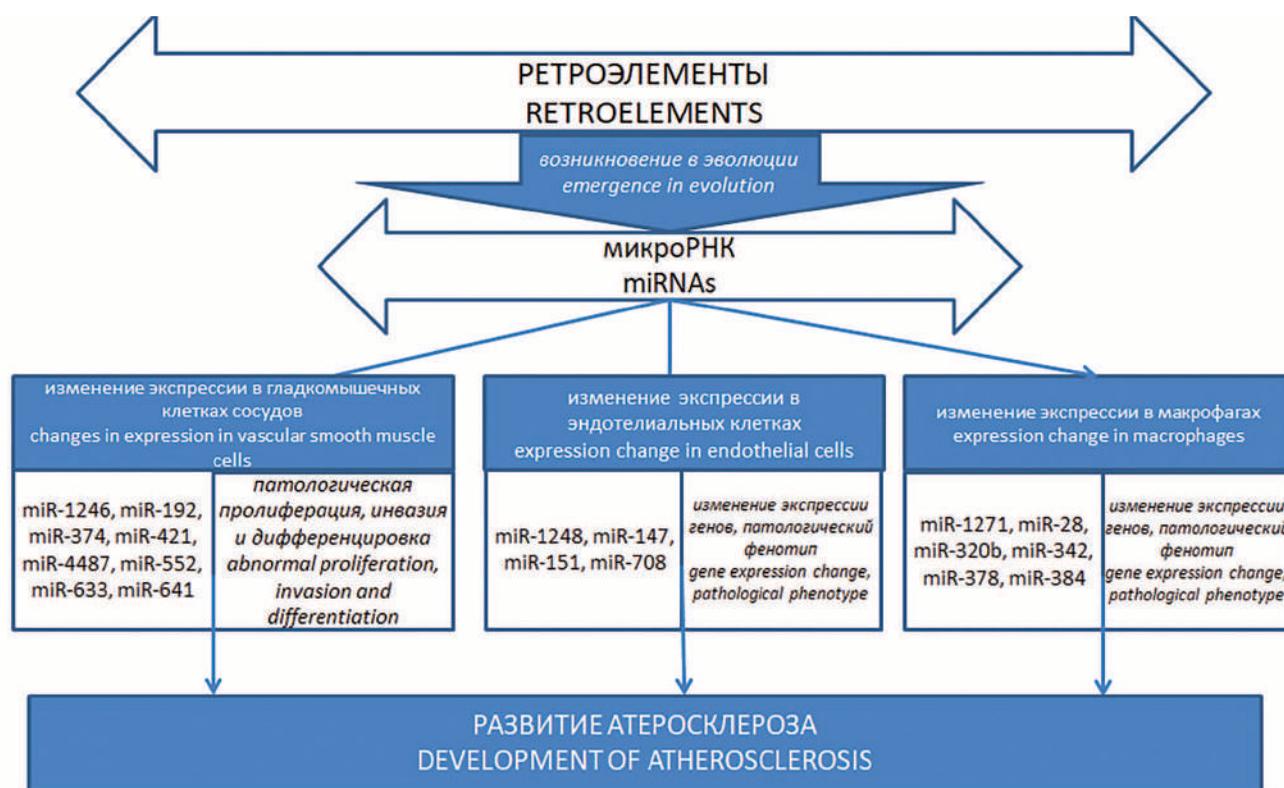


Рисунок 2. Схема влияния происходящих от ретроэлементов микроРНК в развитии атеросклероза.

Figure 2. Scheme of influence of microRNAs derived from retroelements in atherosclerosis development.

CDC20B (cell division cycle 20B)) [58]. Экспрессия miR-641 (произошла от SINE/MIR [23]) снижена в индуцированных окисленными липопротеинами низкой плотности ГМКС. С данной микроРНК взаимодействует длинная нкРНК MIAT, которая регулирует пролиферацию, миграцию и инвазию ГМКС [59]. Возникшая в эволюции от LINE2 [23] miR-708 экспрессируется на высоком уровне в ЭК неинтимы в поврежденных сосудах при физиологическом потоке крови. Данная микроРНК обладает противовоспалительным свойством, ингибируя экспрессию связанной с рецептором интерлейкина-1 киназы, рецептора интерлейкина-6, консервативной спираль-петля-спираль вездесущей киназы, ингибитора субъединицы-γ киназы ядерного фактора κB [60]. Таким образом, нами описаны 29 микроРНК, произошедших от РЭ, участвующие в развитии АС различными путями, представленными на рисунке 2.

Ассоциация со старением произошедших от ретроэлементов микроРНК, вовлеченных в патогенез атеросклероза

Поскольку РЭ являются эволюционными источниками вышеперечисленных микроРНК, ассоциированных с АС, можно предположить, что одной из причин изменений экспрессии этих микроРНК при заболевании является патологическая активация РЭ, обусловленная старением организма [9, 10] и приводящая к хроническим воспалительным процессам [9, 11]. Это обусловлено наличием комплементарных последовательностей РЭ и произошедших от них микроРНК и участием в единых эпигенетических регуляторных сетях. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ научной литературы и определена ассоциация изменений описанных 29 микроРНК со старением. Так, в 2009 году анализ общетранскриптомных изменений микроРНК при старении фибробластов человека по сравнению с клетками раннего пассажа (Maes et al., 2009) показал ассоциацию со старением miR-147 и miR-633 [61]. Сходные работы в 2010 году (Marasa et al., 2010) показали повышение экспрессии miR-1246, miR-1257, miR-1271, miR-1273, miR-548, miR-576, miR-641 [62]. В аналогичных исследованиях в 2011 году (Dhahbi et al., 2011) были выявлены изменения экспрессии miR-1246, miR-1290, miR-548, [63]. В сыворотке крови пожилых (старше 64 лет) индивидов определена более низкая концентрация miR-1248 и miR-151 по сравнению с молодыми людьми [32].

Сравнительный анализ внеклеточных везикул показал значительное повышение экспрессии miR-192 у старых экспериментальных животных (мышей) по сравнению с молодыми. Данная микроРНК оказалась связанной с иммунными процессами и регуляцией сигнальных путей цитокинов [64]. Измерение уровней микроРНК в образцах сыворотки показало снижение уровня miR-211 и повышение — miR-374 в группе людей с короткой продолжительностью жизни по

сравнению с долгожителями. Мишенями miR-211 являются мРНК генов *CREB5* (кодирует белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент 5), *DDIT4* (кодирует транскрипт 4, индуцируемый повреждением ДНК), *IGF2R* (кодирует рецептор инсулиноподобного фактора роста 2). MiR-374 нацелена на мРНК генов *ATM* (кодирует серин-треониновую киназу ATM), *BCL2* (кодирует регулятор апоптоза BCL2), *CDKN1A* (кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 1A), *CISH* (кодирует SH2-содержащий белок, индуцируемый цитокинами), *EP300* (кодирует E1A связывающий протеин p300), *HMGB2* (кодирует групповой бокс высокой мобильности 2), *PARP1* (кодирует поли(АДФ-риоза) полимеразу 1), *TP73* (кодирует опухолевый белок p73) [65]. Среди циркулирующих микроРНК при физиологическом старении определено снижение уровня miR-28 [66]. Определена роль повышенной экспрессии miR-31 в старении кожи, которая напрямую воздействует на мРНК гена циркадных часов *Clock*, что приводит к активации каскада MAPK/ERK и истощению стволовых клеток фолликулов волос кожи [67]. Усиление экспрессии miR-320b при старении ассоциировано с повышением уровней TNF-α [68]. Снижение выработки miR-325 способствует старению хондроцитов за счет активации p53/p21 пути [69]. MiR-335 индуцирует старение ЭК и ингибирует мРНК гена *sKlotho* (белковый продукт гена действует как гуморальный фактор, уменьшающий вызванный пероксидом апоптоз и клеточное старение в ЭК) [70].

В мононуклеарах периферической крови определено снижение экспрессии miR-342 при старении. Данная микроРНК взаимодействует с кодирующей последовательностью мРНК гена *SIRT6*, играющего роль в старении [71]. Компьютерное моделирование, направленное на декодирование сетей воздействия микроРНК на старение скелетной мускулатуры показало, что miR-378 поддерживает устойчивость миогенеза за счет ингибирования экспрессии *Msc* на поздних стадиях дифференцировки. Ген miR-378 находится в интроне гена *PGC-1β*, который регулирует энергетический метаболизм. Мишенью miR-378 является также мРНК гена *IGF-1* [72]. Экспрессия miR-384 значительно повышается в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга при старении, что вызывает ингибирование остеогенной дифференцировки, способствуя старению. MiR-384 ингибирует мРНК гена *Gli2* (кодирует белок семейства цинковых пальцев GLI2) [73]. При старении значительно снижается экспрессия miR-421 в передней капсуле хрусталика, что способствует развитию катаракты. MiR-421 является ингибитором апоптоза, индуцируя пролиферацию клеток [74]. При исследовании образцов кожи людей разного возраста была определена роль повышенной экспрессии miR-4487, взаимодействующей с кольцевыми РНК в старении кожи [75]. Определена роль снижения экспрессии miR-493 при старении миокарда [76].

Повышенная экспрессия miR-495 способствует апоптозу клеток и старению мезенхимальных стволовых клеток посредством воздействия на ген *BMI1* (кодирует протоонкоген BMI1) [77]. Было выявлено,

Таблица 1. Ассоциация произошедших от ретроэлементов микроРНК с атеросклерозом и старением
Table 1. Association of retroelement-derived miRNAs with atherosclerosis and aging

№	МикроРНК MIRNA	Ретроэлемент-источник Retroelement-source	Изменение экспрессии микроРНК при атеро- склерозе (повышение — ↑, снижение — ↓) [автор] Changes in miRNAs expression in atherosclerosis (increase — ↑, decrease — ↓) [author]	Изменение экспрессии микроРНК при старении (повышение — ↑, снижение — ↓) [автор] Changes in miRNAs expression during aging (increase — ↑, decrease — ↓) [author]
1.	miR-1246	ERVL	↑ [30]	↑ [62, 63]
2.	miR-1248	SINE/Alu	↑ [33]	↓ [32]
3.	miR-1257	ERVL	↑ [34]	↓ [62]
4.	miR-1271	LINE2	↑ [35]	↑ [62]
5.	miR-1273	LINE, SINE, ERVL	↑ [36]	↑ [62]
6.	miR-1290	SINE/MIR	↑ [37]	↑ [63]
7.	miR-147	LINE1	↑ [38]	↓ [61]
8.	miR-151	LINE2	↓ [39]	↓ [32]
9.	miR-192	LINE2	↑ [40]	↑ [64]
10.	miR-211	LINE2	↓ [41]	↓ [65]
11.	miR-28	LINE2	↑ [42]	↓ [66]
12.	miR-320b	LINE2	↑ [43]	↑ [68]
13.	miR-325	LINE2	↑ [44]	↓ [69]
14.	miR-335	SINE/MIR	↑ [45]	↑ [70]
15.	miR-342	SINE/tRNA-RTE	↓ [46]	↓ [71]
16.	miR-374	LINE2	↑ [47]	↑ [65]
17.	miR-378	SINE/MIR, LINE2	↑ [48]	↓ [72]
18.	miR-384	LINE-Dong-R4	↑ [49]	↑ [73]
19.	miR-421	LINE2	↓ [50]	↓ [74]
20.	miR-4487	LINE1	↑ [51]	↑ [75]
21.	miR-493	LINE2	↓ [52]	↓ [76]
22.	miR-495	ERVL	↓ [53]	↑ [77]
23.	miR-520d	SINE/Alu	↓ [54]	↑ [78]
24.	miR-548	LINE, ERV, SINE	↓ [55]	↓ [62, 63]
25.	miR-552	LINE1	↑ [56]	↑ [79]
26.	miR-576	LINE1	↓ [57]	↓ [62]
27.	miR-633	SINE/MIR	↓ [58]	↑ [61]
28.	miR-641	SINE/MIR	↓ [59]	↑ [62]
29.	miR-708	LINE2	↓ [60]	↓ [80]

что miR-520d снижает экспрессию длинной нкРНК GPRC5D-AS1, которая подавляет апоптоз клеток и активирует регуляторные факторы мышц Mef2c, Myf5, MyoD, Myo G. MiR-520d способствует старению скелетной мускулатуры [78]. Одним из признаков старения кожи является нарушение градиента кальция. Повышение концентрации кальция в базальном слое подавляет пролиферацию клеток, а снижение концентрации в зернистом слое изменяет состав ороговеющего слоя. Кератиноциты реагируют на вызванную кальцием блокировку деления клеток при старении усиленной экспрессией специфичных микроРНК, в том числе miR-552 [79]. При старении в тканях суставов и в сыворотке крови снижается экспрессия miR-708 [80]. В таблице 1 представлены данные об изменениях экспрессии 29 вышеописанных произошедших от РЭ микроРНК при старении и атеросклерозе. Полученные результаты позволяют предположить, что активация РЭ с возрастом приводит к иммунопатологическим процессам и нарушениям в эпигенетических сетях регуляции генов, результатом чего является изменение экспрессии специфических микроРНК (произошедших от РЭ в эволюции и имеющих комплементарные им последовательности), которые способствуют развитию АС.

Согласно проведенному в 2023 году систематическому обзору научной литературы, в настоящее время проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования, направленные на непосредственное влияние на эпигенетические факторы атеросклероза. Изучается также роль применяемых в медицине лекарственных препаратов на данные механизмы болезни. Например, клинические исследования показали, что абсорбция аспирина приводит к снижению метилирования гена *ABCBI* (кодирует член подсемейства АТФ связывающей кассеты) у больных со стенозом внутричерепных артерий. Выявлена роль применяемых в Китае растительных смесей, а также куркумина, ресвератрола и генипозиды на метилирование ДНК при АС. Была показана эффективность ингибиторов ДНК-метилтрансфераз (ДНК-МТ) [81], которые активно применяются в лечении злокачественных новообразований [82], в лечении АС. В экспериментах на мышах аналог цитозина (5-азацитидин) подавлял развитие АС. В качестве ингибиторов ДНК-МТ для терапии АС перспективно применение антисмысловых олигонуклеотидов, таких как MG98. Объектами для таргетной эпигенетической терапии могут служить ферменты модификации гистонов, для этого могут быть использованы ингибиторы метилтрансферазы (ИМТТ) и ацетилтрансферазы гистонов (ИАТТ). В настоящее время ИМТТ остаются неиспользованным ресурсом, среди которых наиболее мощным является GSK126, высокоселективный в отношении метилтрансферазы EZH2 и способный подавлять экспрессию провоспалительных генов. Природными ИАТТ являются анакридиновая кислота и гарцинол. Синтетический аналог анакридиновой кислоты MG149 ингибирует путь NF-κB, играющий роль в развитии АС. Перспективным классом препаратов являются ингибиторы деацетилазы гистонов (ИДАГ), поскольку они уже одобрены FDA

для лечения гемобластозов и могут реактивировать молчащие гены за счет целевого воздействия на промоторы генов-мишеней. Среди ИДАГ в экспериментах на мышцах показал свою эффективность Вориностат (одобренных для лечения Т-клеточной лимфомы) [81]. Помимо описанного воздействия растительных смесей и известных лекарственных препаратов на эпигенетические изменения при АС, в экспериментах на 36 самцах мышей C57BL/6J с нулевым ApoE в возрасте 10 недель был выявлен эффект физических упражнений на экспрессию микроРНК: снижение уровней miR-155, повышение — miR-126, miR-146a. Для этого мышей помещали в камеру с беговой дорожкой на 10 минут перед началом бега. Скорость бега использовали 13 метров в минуту в течение 60 минут ежедневно с 18.00 до 19.00 при 0% уклона дорожки. У данных мышей по сравнению с контролем (воздействие статинов и без лечения), было отмечено повышение экспрессии miR-126 и miR-146a, способствующих снижению воспалительного повреждения сосудов за счет ингибирования сигналинга TRAF и TLR4 [83].

Проблемой эпигенетической терапии является низкая биодоступность и возникновение побочных эффектов, поскольку мишени применяемых молекул экспрессируются во всех тканях организма. Поэтому для направленного воздействия на атеросклеротические очаги в сосудах используют наноматериалы, которые обеспечивают таргетность. Для этого используют специфические липосомы, мицеллы и наночастицы липопротеинов высокой плотности [81]. Описано применение биоминерализованных металлоорганических каркасных наночастиц, покрытых нейтрофильной мембраной, содержащих анти-miR-155, что позволяло подавлять выработку miR-155 в эндотелиальной стенке сосудов и таким образом сохранять трансляцию гена *BCL6* [84]. В настоящее время уже зарегистрированы и применяются новые препараты из группы модифицированной двуцепочечной малой интерферирующей РНК — инклизирин, который подавляет трансляцию пропротеинконвертазы субтилизин-кесина типа 9 (*PCSK9*) в печени, что приводит к устойчивому снижению уровня холестерина ЛПНП. В 3 фазе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований на 3660 человек было показано, что при назначении инклизирин 2 раза в год в дополнение к максимально переносимой терапии статинами или без них, данный препарат является эффективным и безопасным, хорошо переносимым лечением для снижения уровня холестерина ЛПНП у взрослых с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и АС [85]. Другая малая интерферирующая РНК, названная олпасиран, ингибирует экспрессию *LPA* на уровне мРНК. Поскольку концентрация в плазме аполипопротеина (входит в состав ЛПНП), кодируемого геном *LPA* положительно коррелирует с риском АС, олпасиран используется для лечения АС. Олпасиран попадает в печень через фрагмент N-ацетилгалактозамина, который связывается с рецептором асиалогликопротеина на поверхности печени. В гепатоцитах с помощью РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (*RISC*)

данная малая интерферирующая РНК связывается с мРНК гена *LPA* за счет комплементарности последовательностей нуклеотидов. Многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование OCEAN(a)-DOSE пациентов с атеросклерозом и повышенным уровнем аполипопротеина после лечения олпасираном в течение 48 недель (введение препарата подкожно каждые 12 недель) по сравнению с плацебо показало эффективность и безопасность лекарства [86]. Поиск новых препаратов на основе некодирующих РНК продолжается. Потенциально новыми РНК-таргетными агентами для достоверного снижения уровня аполипопротеина являются препараты, закодированные как парлекарсен, SLN360 и LY3819469 (леподисиран), которые также представляют собой малые интерферирующие РНК, нацеленные на посттранскрипционное ингибирование мРНК гена *LPA* [87]. Описанные в настоящей работе микроРНК, произошедшие от РЭ, также могут стать основой для подавления транспозонов, активированных при атеросклерозе, что является одним из направлений преодоления побочных эффектов, связанных с неспецифическим воздействием эпигенетической терапии АС.

Заключение

Анализ научной литературы позволил прийти к выводу, что в инициации и развитии АС ключевую роль играет обусловленная старением гиперактивация РЭ, которая ведет к стимуляции интерферона и иммунопатологическим процессам. Значение имеют также вирусные инфекции и стресс, под действием которых происходит активация РЭ как защитная реакция клеток, что может привести к раннему началу и прогрессированию АС. Поскольку применяемые для лечения АС статины и аспирин не воздействуют конкретно на макрофаги и их поляризацию, не оказывая таким образом, влияния на прогрессирование болезни, актуален поиск новых путей воздействия на АС. Были предприняты попытки использовать моноклональные антитела против хемокинов и цитокинов, антагонисты хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, ингибиторы матричных металлопротеиназ для лечения АС. Однако данные способы не показали достоверного эффекта. Наиболее перспективным направлением оказалось эпигенетическое воздействие с помощью малых интерферирующих РНК на участвующие в патогенезе АС гены *PCSK9* (инклизирин) и *LPA* (олпасиран), которые показали достоверную эффективность в клинических испытаниях. В связи с этим актуален поиск новых мишеней для эпигенетического воздействия при АС, в качестве которых могут служить РЭ. Их гиперактивация, обусловленная старением, ведет к стимуляции интерферона и иммунопатологическим процессам. Поскольку РЭ являются источниками длинных нкРНК и микроРНК, нарушение их экспрессии при АС отражает дисрегуляцию РЭ. В соответствии с этим перспективным методом лечения болезни может стать таргетная терапия с использованием специфических микроРНК, направленных на патологически активированные РЭ, вовлеченные в патогенез АС.

Выявленные в настоящем исследовании 29 произошедших от РЭ микроРНК, ассоциированные как со старением, так и с АС, могут быть использованы в качестве инструментов для эпигенетической таргетной терапии. Данные микроРНК вовлечены не только в иммунные реакции, но также влияют на экспрессию различных генов в ГМКС, ЭК и макрофагах, что указывает на сложный механизм развития АС с участием различных сигнальных путей в специфических типах клеток.

Вклад авторов:

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

Мустафин Р.Н. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Галиева Э.А. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Author Contribution:

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

Mustafin R.N. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript.

Galieva E.A. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>): development of the concept, search for literary sources, editing the article, approval of the final version of the manuscript.

Список литературы / References:

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P. et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res.* 2016; 118: 535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021; 128(12):1818-1832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
- Wassel C.L., Lamina C., Nambi V. et al. Genetic determinants of the ankle-brachial index: a meta-analysis of a cardiovascular candidate gene 50K SNP panel in the candidate gene association resource (CARE) consortium. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 138-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.039.
- Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015; 47: 1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396.
- Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature.* 2022; 611: 115-123. doi: 10.1038/s41586-022-05165-3.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21: 742-749. doi: 10.18699/VJ17.30-0.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017; 21(6): 742-749. [in Russian].
- Cui Y., Wang L., Huang Y. et al. Identification of Key Genes in Atherosclerosis by Combined DNA Methylation and miRNA Expression Analyses. *Anatol J Cardiol.* 2022; 26(11): 818-826. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1723.
- de Yebenes V.G., Briones A.M., Martos-Folgado I. et al. Aging-Associated miR-217 Aggravates Atherosclerosis and Promotes Cardiovascular Dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40: 2408-2424. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314333.
- Autio A., Nevalainen T., Mishra B.H. et al. Effect of aging on the transcriptomic changes associated with the expression of the HERV-K (HML-2) provirus at 1q22. *Immun. Ageing.* 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12979-020-00182-0.
- Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech. Ageing Dev.* 2018; 174: 30-46. doi: 10.1016/j.mad.2018.02.002.
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature.* 2019; 566: 73-78. doi: 10.1038/s41586-018-0784-9.
- Huang S., Tao X., Yuan S. et al. Discovery of an Active RAG Transposon Illuminates the Origins of V(D)J Recombination. *Cell.* 2016; 166: 102-14. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.032.
- Ferreira L.M. R., Meissner T.B., Mikkelsen T.S. et al. A distant trophoblast-specific enhancer controls HLA-G expression at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A. National Academy of Sciences.* 2016; 113: 5364-5369. doi: 10.1073/pnas.1602886113
- Chuong E.B., Elde N.C., Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016; 351: 1083-1087.
- de la Hera B., Varade J., Garcia-Montojo M. et al. Role of the human endogenous retrovirus HERV-K18 in autoimmune disease susceptibility: study in the Spanish population and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e62090. doi: 10.1371/journal.pone.0062090.
- Martinez-Ceballos M.A., Rey J.C. S., Alzate-Granados J.P. et al. Coronary calcium in autoimmune diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021; 335: 68-76. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.017.
- Yang H., Sun Y., Li Q. et al. Diverse Epigenetic Regulations of Macrophages in Atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 868788. doi: 10.3389/fcvm.2022.868788.
- Laderoute M. The paradigm of immunosenescence in atherosclerosis-cardiovascular disease (ASCVD). *Discov. Med.* 2020; 29(156): 41-51.
- Мустафин Р.Н. Перспективы применения статинов в противовирусной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25(1): 56-67. doi: 10.36488/смс.2023.1.56-67.
- Chai J.T., Ruparelina N., Goel A. et al. Differential Gene Expression in Macrophages From Human Atherosclerotic Plaques Shows Convergence on Pathways Implicated by Genome-Wide Association Study Risk Variants. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38: 2718-2730. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311209.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019; 23: 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(4): 380-389. [in Russian].
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза. *Онтогенез.* 2018; 49: 69-90. doi: 10.7868/S0475145018020015.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The Role of Transposons in Epigenetic Regulation of Ontogenesis. *Russian Journal of Developmental Biology.* 2018; 49: 69-90. [in Russian].

23. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016; 13: 1155–1160. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511767.
24. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014; 20: 959–976. doi: 10.1261/rna.044560.114.
25. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J. et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003470. doi: 10.1371/journal.pgen.1003470.
26. Chalertpet K., Pin-On P., Apornetewan C. et al. Argonaute 4 as an Effector Protein in RNA-Directed DNA Methylation in Human Cells. *Front. Genet.* 2019; 10: 645. doi: 10.3389/fgene.2019.00645.
27. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev. Cell.* 2018; 46: 132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022.
28. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014; 21: 423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799.
29. Xiong Y., Alnoud M.A. H., Ali H. et al. Beyond the Silence: A Comprehensive Exploration of Long Non-Coding RNAs as Genetic Whispers and their Essential Regulatory Functions in Cardiovascular Disorders. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024; 15: 102390. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102390.
30. Pan D., Liu G., Li B. et al. MicroRNA-1246 regulates proliferation, invasion, and differentiation in human vascular smooth muscle cells by targeting cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Pflugers. Arch.* 2021; 473: 231–240. doi: 10.1007/s00424-020-02498-8
31. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118: 692–702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
32. Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H. et al. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany NY).* 2013; 5: 725–740.
33. Lin F.Y., Tsai Y.T., Huang C.Y. et al. GroEL of *Porphyromonas gingivalis*-induced microRNAs accelerate tumor neovascularization by downregulating thrombomodulin expression in endothelial progenitor cells. *Mol. Oral. Microbiol.* 2023. doi: 10.1111/omi.12415.
34. Xu X., Li H. Integrated microRNA-gene analysis of coronary artery disease based on miRNA and gene expression profiles. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13:3063–3073.
35. Long R., Gao L., Li Y. et al. M2 macrophage-derived exosomes carry miR-1271-5p to alleviate cardiac injury in acute myocardial infarction through down-regulating SOX6. *Mol. Immunol.* 2021; 136: 26–35. doi: 10.1016/j.molimm.2021.05.006.
36. Wang R., Dong L.D., Meng X.B. et al. Unique MicroRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 464: 574–579. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.010.
37. Tan K.S., Armugam A., Sepramaniam S., et al. Expression profile of microRNAs in young stroke patients. *PLoS ONE.* 2009; 4: e7689.
38. Xu D., Liu T., He L. et al. LncRNA MEG3 inhibits HMEC-1 cells growth, migration and tube formation via sponging miR-147. *Biol. Chem.* 2020; 401: 601–615. doi: 10.1515/hsz-2019-0230.
39. Chen F., Ye X., Jiang H. et al. MicroRNA-151 Attenuates Apoptosis of Endothelial Cells Induced by Oxidized Low-density Lipoprotein by Targeting Interleukin-17A (IL-17A). *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021; 14: 400–408. doi: 10.1007/s12265-020-10065-w.
40. Zhao L., Wang B., Sun L. et al. Association of miR-192-5p with Atherosclerosis and its Effect on Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Mol. Biotechnol.* 2021; 63: 1244–1251. doi: 10.1007/s12033-021-00376-x.
41. Zhang Y., Wang H., Xia Y. The expression of miR-211-5p in atherosclerosis and its influence on diagnosis and prognosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21: 371. doi: 10.1186/s12872-021-02187-z.
42. Liu J., Liu Y., Sun Y.N. et al. miR-28-5p Involved in LXR-ABCA1 Pathway is Increased in the Plasma of Unstable Angina Patients. *Heart. Lung. Circ.* 2015; 24: 724–730. doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.160.
43. Lu X., Yang B., Yang H. et al. MicroRNA-320b Modulates Cholesterol Efflux and Atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022; 29: 200–220. doi: 10.5551/jat.57125.
44. Pu Y., Zhao Q., Men X. et al. MicroRNA-325 facilitates atherosclerosis progression by mediating the SREBF1/LXR axis via KDM1A. *Life Sci.* 2021; 277: 119464. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119464.
45. Hildebrandt A., Kirchner B., Meidert A.S. et al. Detection of Atherosclerosis by Small RNA-Sequencing Analysis of Extracellular Vesicle Enriched Serum Samples. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 729061. doi: 10.3389/fcell.2021.729061.
46. Ahmadi R., Heidarian E., Fadaei R. et al. miR-342-5p Expression Levels in Coronary Artery Disease Patients and its Association with Inflammatory Cytokines. *Clin. Lab.* 2018; 64: 603–609. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171208.
47. Wang W., Ma F., Zhang H. MicroRNA-374 is a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10: 687–694. doi: 10.21037/cdt-20-444.
48. Shao D., Lian Z., Di Y. et al. Dietary compounds have potential in controlling atherosclerosis by modulating macrophage cholesterol metabolism and inflammation via miRNA. *NPJ Sci. Food.* 2018; 2: 13. doi: 10.1038/s41538-018-0022-8.
49. Wang B., Zhong Y., Huang D. et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis. *Am.J. Transl. Res.* 2016; 8: 606–614.
50. Yang J., Liu H., Cao Q. et al. Characteristics of CXCL2 expression in coronary atherosclerosis and negative regulation by microRNA-421. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48: 300060519896150. doi: 10.1177/0300060519896150.
51. Liang X., Hu M., Yuan W. et al. MicroRNA-4487 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis by targeting RAS p21 protein activator 1. *Pathol. Res. Pract.* 2022; 234: 153903. doi: 10.1016/j.prp.2022.153903.
52. Niu M., Li H., Li X. et al. Circulating Exosomal miRNAs as Novel Biomarkers Perform Superior Diagnostic Efficiency Compared With Plasma miRNAs for Large-Artery Atherosclerosis Stroke. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 791644. doi: 10.3389/fphar.2021.791644.
53. Rafiq M., Dandare A., Javed A. et al. Competing Endogenous RNA Regulatory Networks of hsa_circ_0126672 in Pathophysiology of Coronary Heart Disease. *Genes (Basel).* 2023; 14: 550. doi: 10.3390/genes14030550.
54. Salerno A.G., van Solingen C., Scotti E. et al. LDL Receptor Pathway Regulation by miR-224 and miR-520d. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 81.
55. Konwerski M., Gromadka A., Arendarczyk A. et al. Atherosclerosis Pathways are Activated in Pericoronary Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 5419–5431. doi: 10.2147/JIR.S326769.
56. Fang M., Zhou Q., Tu W. et al. ATF4 promotes brain vascular smooth muscle cells proliferation, invasion and migration by targeting miR-552-SKI axis. *PLoS One.* 2022; 17: e0270880. doi: 10.1371/journal.pone.0270880.

57. Zhang M., Zhu Y., Zhu J. et al. circ_0086296 induced atherosclerotic lesions via the IFIT1/STAT1 feedback loop by sponging miR-576-3p. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2022; 27: 80. doi: 10.1186/s11658-022-00372-2.
58. Hou X., Dai H., Zheng Y. Circular RNA hsa_circ_0008896 accelerates atherosclerosis by promoting the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cells via hsa-miR-633/CDC20B (cell division cycle 20B) axis. *Bioengineered.* 2022; 13: 5987-5998. doi: 10.1080/21655979.2022.2039467.
59. Ma G., Bi S., Zhang P. Long non-coding RNA MIAT regulates ox-LDL-induced cell proliferation, migration and invasion by miR-641/STIM1 axis in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21: 248. doi: 10.1186/s12872-021-02048-9.
60. Chen L.J., Chuang L., Huang Y.H. et al. MicroRNA mediation of endothelial inflammatory response to smooth muscle cells and its inhibition by atheroprotective shear stress. *Circ. Res.* 2015; 116: 1157-69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305987.
61. Maes O.C., Sarojini H., Wang E. Stepwise up-regulation of microRNA expression levels from replicating to reversible and irreversible growth arrest states in WI-38 human fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221: 109-119. doi: 10.1002/jcp.21834.
62. Marasa B.S., Srikantan S., Martindale J.L. et al. MicroRNA profiling in human diploid fibroblasts uncovers miR-519 role in replicative senescence. *Aging (Albany NY).* 2010; 2: 333-343. doi: 10.18632/aging.100159.
63. Dhahbi J.M., Atamna H., Boffelli D. et al. Deep sequencing reveals novel microRNAs and regulation of microRNA expression during cell senescence. *PLoS One.* 2011; 6: e20509. doi: 10.1371/journal.pone.0020509.
64. Tsukamoto H., Kouwaki T., Oshiumi H. Aging-Associated Extracellular Vesicles Contain Immune Regulatory microRNAs Alleviating Hyperinflammatory State and Immune Dysfunction in the Elderly. *iScience.* 2020; 23: 101520. doi: 10.1016/j.isci.2020.101520.
65. Smith-Vikos T., Liu Z., Parsons C. A serum miRNA profile of human longevity: findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Aging (Albany NY).* 2016; 8: 2971-2987. doi: 10.18632/aging.101106.
66. Morsiani C., Bacalini M.G., Collura S. et al. Blood circulating miR-28-5p and let-7d-5p associate with premature ageing in Down syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 2022; 206: 111691. doi: 10.1016/j.mad.2022.111691.
67. Yu Y., Zhang X., Liu F. et al. A stress-induced miR-31-CLOCK-ERK pathway is a key driver and therapeutic target for skin aging. *Nat. Aging.* 2021; 1: 795-809. doi: 10.1038/s43587-021-00094-8.
68. Dalmaso B., Hatse S., Brouwers B. et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2018; 18: 1014. doi: 10.1186/s12885-018-4920-6.
69. Zhao J., Li C., Qin T. et al. Mechanical overloading-induced miR-325-3p reduction promoted chondrocyte senescence and exacerbated facet joint degeneration. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25: 54. doi: 10.1186/s13075-023-03037-3.
70. Liu Y., Lai P., Deng J. et al. Micro-RNA335-5p targeted inhibition of sKlotho and promoted oxidative stress-mediated aging of endothelial cells. *Biomark. Med.* 2019; 13: 457-466. doi: 10.2217/bmm-2018-0430.
71. Owczarż M., Polosak J., Domaszewska-Szostek A. et al. Age-related epigenetic drift deregulates SIRT6 expression and affects its downstream genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Epigenetics.* 2020; 15: 1336-1347. doi: 10.1080/15592294.2020.1780081.
72. Proctor C.J., Goljanek-Whysall K. Using computer simulation models to investigate the most promising microRNAs to improve muscle regeneration during ageing. *Sci. Rep.* 2017; 7: 12314. doi: 10.1038/s41598-017-12538-6.
73. Li X., Wu J., Zhang K. et al. miR-384-5p Targets Gli2 and Negatively Regulates Age-Related Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem. Cells Dev.* 2019; 28: 791-798. doi: 10.1089/scd.2019.0044.
74. Li G., Song H., Chen L. et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract. *Exp. Cell. Res.* 2017; 356: 20-27. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.04.002.
75. Wang L., Si X., Chen S. et al. A comprehensive evaluation of skin aging-related circular RNA expression profiles. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35(4): e23714. doi: 10.1002/jcla.23714.
76. Chen J., Zou Q., Lv D. et al. Comprehensive transcriptional landscape of porcine cardiac and skeletal muscles reveals differences of aging. *Oncotarget.* 2018; 9: 1524-1541.
77. Li X., Song Y., Liu D. et al. MiR-495 Promotes Senescence of Mesenchymal Stem Cells by Targeting Bmi-1. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42: 780-796. doi: 10.1159/000478069.
78. Yu M., He X., Liu T. et al. lncRNA GPRC5D-AS1 as a ceRNA inhibits skeletal muscle aging by regulating miR-520d-5p. *Aging (Albany NY).* 2023; 15: 13980-13997. doi: 10.18632/aging.205279.
79. Breunig S., Wallner V., Kobler K. et al. The life in a gradient: calcium, the lncRNA SPRR2C and mir542/mir196a meet in the epidermis to regulate the aging process. *Aging (Albany NY).* 2021; 13: 19127-19144. doi: 10.18632/aging.203385.
80. Castanheira C.I. G.D., Anderson J.R., Fang Y. et al. Mouse microRNA signatures in joint ageing and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil Open.* 2021; 3: 100186. doi: 10.1016/j.ocrarto.2021.100186.
81. Zhang L., Xia C., Yang Y. et al. DNA methylation and histone post-translational modifications in atherosclerosis and a novel perspective for epigenetic therapy. *Cell. Commun. Signal.* 2023; 21(1): 344. doi: 10.1186/s12964-023-01298-8.
82. Мустафин Р.Н. Метод вирусной мимикрии в онкологии и перспективы его развития. *Архивъ внутренней медицины.* 2023; 13(3): 165-174. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174.
83. Mustafin R.N. The method of viral mimicry in oncology and prospects for its improvement. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(3):165-174. [in Russian].
84. Wu X.D., Zeng K., Liu W.L. et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int. J. Sports Med.* 2014; 35(4): 344-350. doi: 10.1055/s-0033-1349075.
85. Liu Y., He M., Yuan Y. et al. Neutrophil-Membrane-Coated Biomaterialized Metal-Organic Framework Nanoparticles for Atherosclerosis Treatment by Targeting Gene Silencing. *ACS Nano.* 2023; 17(8): 7721-7732. doi: 10.1021/acsnano.3c00288.
86. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J. et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77(9): 1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.
87. O'Donoghue M.L., G López J.A., Knusel B. et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am. Heart J.* 2022; 251: 61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
88. Milosavljevic M.N., Stefanovic S.M., Pejic A.V. Potential Novel RNA-Targeting Agents for Effective Lipoprotein(a) Lowering: A Systematic Assessment of the Evidence From Completed and Ongoing Developmental Clinical Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2023; 82(1): 1-12. doi: 10.1097/FJC.0000000000001429.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107

УДК 616.361-002-004-021.3-036-079.4-085

EDN: FGADIS

**А.К. Гусева*, А.В. Охлобыстин**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ IgG₄-СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

A.K. Guseva*, A.V. Okhlobystin

I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Moscow, Russia

Clinical Features, Differential Diagnosis and Treatment of IgG₄-Related Sclerosing Cholangitis

Резюме

Цель обзора: представить современный взгляд на особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита. **Основные положения.** IgG₄-склерозирующий холангит — фиброзно-воспалительное заболевание, при котором поражаются внутриспеченочные и внепеченочные желчные протоки. Проявления IgG₄-склерозирующего холангита схожи с изменениями при первичном склерозирующем холангите, опухолях желчных протоков и поджелудочной железы, в связи с чем, более трети пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом подвергаются оперативным вмешательствам. На данный момент отсутствуют специфичные и чувствительные методы диагностики данного заболевания. Повышение уровня сывороточного IgG₄ наблюдается при многих других заболеваниях. Четырёхкратное повышение IgG₄ в сыворотке крови является более надежным маркером для диагностики IgG₄-склерозирующего холангита, однако такое значение наблюдается лишь у небольшой доли пациентов. При визуализации желчных протоков выявляются сегментарные или протяженные стриктуры с прстенотическим расширением и утолщением стенок. Глюкокортикостероиды остаются первой линией терапии для индукции и поддержания ремиссии заболевания. Рецидив наблюдается более чем у половины пациентов. Некоторые исследования также указывают на повышенный риск развития злокачественных опухолей. В данном обзоре освещены клинические и лабораторно-инструментальные проявления IgG₄-склерозирующего холангита, проведена сравнительная характеристика с первичным склерозирующим холангитом и холангиокарциномой, а также представлены возможности терапии, прогноз и исходы заболевания. **Заключение.** IgG₄-склерозирующий холангит — редкое и сложно диагностируемое заболевание, требующее проведения тщательной дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом, раком желчных протоков и поджелудочной железы. Несмотря на относительно благоприятное течение и эффективность глюкокортикостероидов, заболевание часто рецидивирует и имеет неизвестный долгосрочный прогноз. Особое внимание уделяется риску развития злокачественных новообразований у данной группы пациентов, что подчеркивает необходимость пожизненного наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: IgG₄-склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, холангиокарцинома, иммуноглобулин IgG₄, аутоиммунный панкреатит

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 06.02.2024 г.

Принята к публикации 12.03.2024 г.

*Контакты: Анна Константиновна Гусева, e-mail: ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

*Contacts: Anna K. Guseva, e-mail: ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Для цитирования: Гусева А.К., Охлобыстин А.В. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ IgG₄-СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 96-107. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107. EDN: FGADIS

Abstract

The aim: To present the state-of-the-art of clinical features, differential diagnosis and treatment of IgG₄-related sclerosing cholangitis. **Key points:** IgG₄-sclerosing cholangitis is a fibrotic inflammatory disease affecting the intrahepatic and extrahepatic bile ducts. The clinical features of IgG₄-sclerosing cholangitis are similar to those of primary sclerosing cholangitis, bile duct cancer and pancreatic cancer. More than one third of patients with IgG₄-sclerosing cholangitis undergo surgery. Currently, there are no specific and sensitive methods to diagnose this disease. Increased serum IgG₄ levels are observed in many other diseases. A fourfold increase in serum IgG₄ levels is a more reliable marker, but this feature is found in only a small percentage of patients. The imaging of bile ducts usually reveals segmental or extended strictures with prestenotic dilatation and wall thickening. Glucocorticosteroids are the first-line therapy for induction and maintenance of disease remission. More than a half of patients develop relapses. Several studies have found an increased risk of malignant tumors. This review describes the clinical, laboratory, and instrumental features of IgG₄-sclerosing cholangitis. Comparative evaluation of diseases manifestations versus primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma is presented along with options of therapy, prognosis and outcomes of the disease. **Conclusion:** IgG₄-sclerosing cholangitis is a rare and difficult to diagnose disease that requires careful differential diagnosis with primary sclerosing cholangitis, bile duct cancer and pancreatic cancer. Despite its relatively benign course and efficacy of glucocorticosteroid therapy, the disease recurs frequently and has an unknown long-term outcome. Special attention is paid to the risk of malignant neoplasms in this group of patients, emphasizing the need for lifelong follow-up.

Key words: IgG₄-related sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma, immunoglobulin IgG₄, autoimmune pancreatitis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.02.2024

Accepted for publication on 12.03.2024

For citation: Guseva A.K., Okhlobystin A.V. Clinical Features, Differential Diagnosis and Treatment of IgG₄-Related Sclerosing Cholangitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 96-107. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107. EDN: FGADIS

АИП — аутоиммунный панкреатит, ГКС — глюкокортикостероиды, ЗНО — злокачественные новообразования, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХК — холангиокарцинома, АМА — антитела к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies), ANA — антиядерные антитела (anti-nuclear antibodies), ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов (antineutrophil cytoplasmic antibodies), ASMA — антитела к гладким мышцам (anti-smooth muscle antibody), HLA — человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen), IgG₁ — иммуноглобулин G₁, IgG₂ — иммуноглобулин G₂, IgG₄ — иммуноглобулин G₄, IgG₄-АБ, иммуноглобулин G₄-ассоциированная болезнь, IgG₄-СХ — иммуноглобулин G₄-ассоциированный склерозирующий холангит, SIR — стандартизованное отношение заболеваемости

Введение

Имуноглобулин G₄-склерозирующий холангит (IgG₄-СХ) является билиарным проявлением системной IgG₄-ассоциированной болезни (IgG₄-АБ) [1, 2]. IgG₄-СХ характеризуется диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией IgG₄-позитивными плазматическими клетками внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, развитием муарового фиброза, частым сочетанием с аутоиммунным панкреатитом 1 типа, а также быстрым ответом на терапию глюкокортикостероидами [3]. Из-за схожих клинико-инструментальных проявлений с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), раком желчных протоков и поджелудочной железы, более чем треть пациентов подвергаются различным хирургическим вмешательствам [4]. Исход и прогноз заболевания малоизучены, однако все больше данных свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований (ЗНО) среди пациентов с IgG₄-СХ [1, 5, 6]. Глюкокортикостероиды (ГКС) используют в качестве индукции и поддержания ремиссии заболевания [3]. Однако, согласно различным исследованиям, у 30–50% пациентов наблюдается рецидив в течение 6 месяцев после отмены глюкокортикостероидов [7, 8]. В данном обзоре

представлены актуальные данные об особенностях клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита.

Эпидемиология

Согласно литературным данным, распространенность IgG₄-СХ составляет 2 случая на 100 000 населения [9]. IgG₄-СХ встречается преимущественно у мужчин (соотношение 4:1) старше 60 лет (медиана возраста — 66,2 года) [10, 11]. Однако, может возникнуть и в более молодом возрасте, как показывают исследования, в которых были зафиксированы случаи заболевания у пациентов в возрастном диапазоне от 23 до 88 лет [7, 11].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез IgG₄-СХ недостаточно изучены [12]. Обсуждается влияние генетических факторов, например, исследование с использованием полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), в котором приняли участие 835 пациентов из Японии, имеющих различные варианты

IgG₄-АБ, было обнаружено, что гены HLA-DRB1 и FC-GR2B связаны с повышенным риском развития IgG₄-АБ [13]. Большинство исследований приходят к выводу, что аутоиммунное воспаление играет ключевую роль в патогенезе заболевания. У пациентов с IgG₄-СХ выявлялись антитела к галектину-3, ламинину 511-Е8, прогибину 1 и аннексину А11 [14–17]. Однако, специфичные аутоантитела не были обнаружены. Некоторые данные указывают на возможную роль аллергического механизма в развитии IgG₄-АБ. Повышение уровня IgE в сыворотке выявляют у 30 % пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа (АИП), а также у каждого пятого пациента отмечены аллергические заболевания в анамнезе, такие как бронхиальная астма, лекарственная аллергия или хронический риносинусит [17]. Исследуется возможная роль изменений микробиоты в развитии IgG₄-СХ. В ходе исследования образцов

кала пациентов с ПСХ, IgG₄-СХ и здоровой контрольной группы было обнаружено снижение альфа-разнообразия и изменение состава микробиоты в основных группах по сравнению с контрольной [18]. Кроме того, были выявлены значимые различия в составе микробиоты между пациентами с ПСХ и IgG₄-СХ [21]. Не менее важная роль уделяется изучению неблагоприятных факторов окружающей среды. В исследовании, в котором участвовали 101 пациент с IgG₄-СХ и аутоиммунным панкреатитом (АИП), было обнаружено, что 68 % из них относились к категории «синих воротничков», то есть работникам, занятым физическим трудом в промышленной сфере, где имеется воздействие промышленных растворителей и газов [19]. Этот показатель существенно превышал результаты контрольной группы, где доля «синих воротничков» составляла 39% (ОШ=3,66; 95 % ДИ: 2,18–6,13; n=404; p <0,0001).

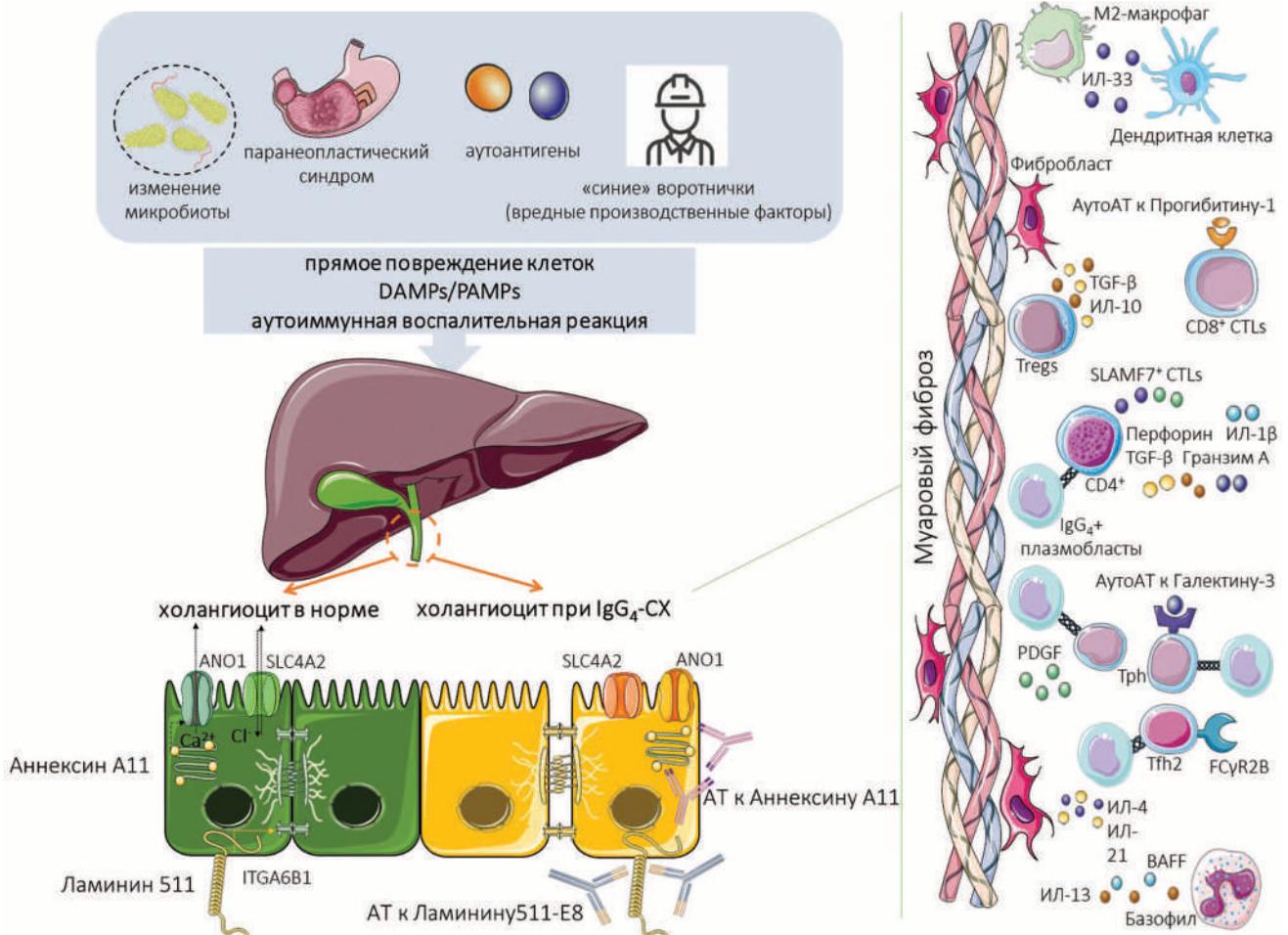


Рисунок 1. Предполагаемый патогенез IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

Примечание: Потенциальными триггерами развития IgG₄-связанного заболевания могут быть аутоантигены, DAMPs/PAMPs и вредные промышленные факторы. Возможно, аутоантигены и DAMPs/PAMPs выделяются измененным микробиомом или злокачественными опухолями. Предполагается их влияние через механизмы молекулярной мимикрии. Активация врожденной иммунной системы приводит к нарушению работы адаптивной иммунной системы. Плазмобласты IgG₄ и IgG₁ производят аутоантитела против аннексина А11, ламинина 511-Е8, галектина-3 и прогибину 1. Антитела против аннексина А11 нарушают транспорт Cl⁻ и Ca²⁺ через ANO1 к апикальной мембране холангиоцитов. Антитела против ламинина 511-Е8 блокируют связывание с мембранными рецепторами (ITGA6B1), нарушая функцию холангиоцеллюлярного барьера. Антитела к галектину-3 и прогибину-1 влияют на активацию В- и Т-клеток. Олигоклональные IgG₄⁺ плазмобласты способствуют стимуляции и реактивации олигоклональных цитотоксических Т-клеток CD4⁺, а также проводят к образованию муарового фиброза за счет секреции PDGF.

Сокращения: ANO1 — аноктамин-1; BAFF — фактор активации В-клеток; CD4 — кластер дифференцировки 4; CTLs — цитотоксические Т-лимфоциты; DAMPs — молекулярные паттерны, связанные с повреждением; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; FcγR2B — Fc-фрагмент IgG-рецептора 2b; ITGA6B1 — интегрин α6β1; SLAMF7 — 7-й член семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов; PDGF — фактор роста тромбоцитов; SLC4A2 — 2-й член семейства переносчиков растворителей; Tfh — фолликулярные Т-хелперы 2; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β; Tph — периферические Т-хелперные клетки; Tregs — регуляторные Т-клетки.

Рисунок создан с использованием материала smart.servier.

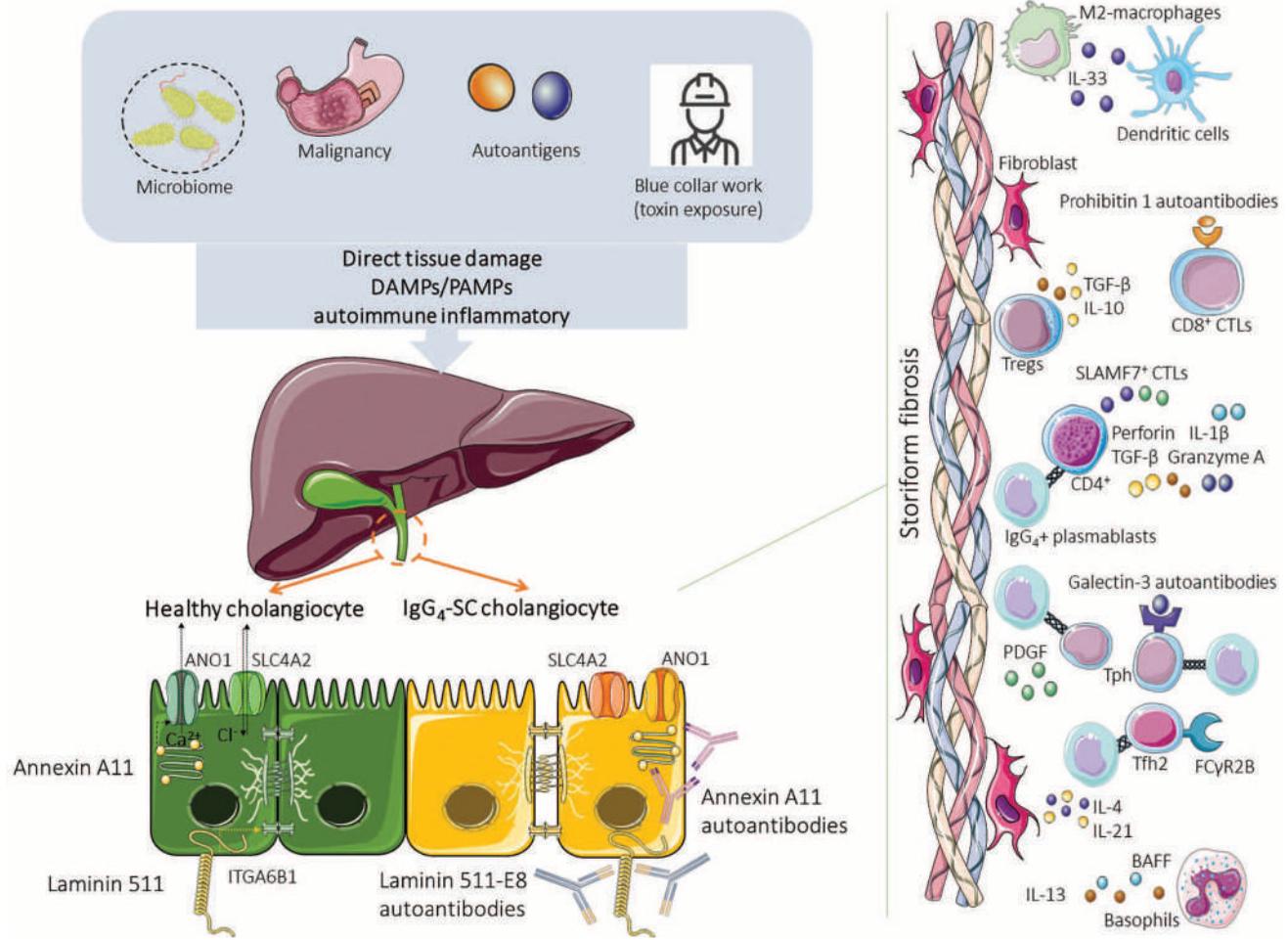


Figure 1. Proposed pathogenesis of IgG₄-related sclerosing cholangitis

Note: Exposure to autoantigens, DAMPs/PAMPs (produced by altered microbiome/malignant tumors) and hazardous industrial factors, through molecular mechanisms of mimicry, are possible causes of IgG₄-CX development. Activation of the innate immune system leads to disruption of the adaptive immune system. IgG₄ and IgG₁ plasmablasts produce autoantibodies against annexin A11, laminin 511-E8, galectin-3, and progitin-1. Antibodies against annexin A11 disrupt Cl⁻ and Ca²⁺ transport via ANO1 to the apical membrane of cholangiocytes. Antibodies against laminin 511-E8 block binding to membrane receptors (ITGA6B1), impairing cholangiocellular barrier function. Antibodies to galectin-3 and progibitin-1 affect B- and T-cell activation. Oligoclonal IgG₄ plasmablasts support immune dysregulation through stimulation and reactivation of oligoclonal CD4 SLAMF7 cytotoxic T cells. In addition, due to PDGF secretion they contribute to the formation of storiform fibrosis.

Abbreviations: ANO1 — anoctamin 1; BAFF — B-cell activation factor; CD4 — cluster of differentiation 4; CTLs — cytotoxic T lymphocytes; DAMPs — damage-associated molecular patterns; PAMPs — pathogen-associated molecular patterns; FCγR2B — Fc γ receptor 2B; ITGA6B1 — integrin α6β1; SLAMF7 — signaling lymphocytic activation molecule family member 7; PDGF — platelet-derived growth factor; SLC4A2 — solute carrier family 4 member 2; Tfh — follicular T helper 2 cells; TGF-β — Transforming growth factor-β; Tph — peripheral T helper cells; Tregs — regulatory T cells.

The figure was created using smart.servier.

Кроме того, было выяснено, что длительный контакт с промышленными газами, пылью и органическими веществами, такими как асбест, на протяжении более 1 года, связан с повышенным риском развития IgG₄-CX и АИП (ОШ 2,14; 95% ДИ: 1,26-3,16; p <0,001 и ОР 2,95; 95% ДИ: 1,78-4,90; p <0,001 соответственно) [19]. На рисунке 1 иллюстрируются ключевые концепции о возможном патогенезе IgG₄-CX.

Клинические проявления

Около 25% случаев IgG₄-CX протекает бессимптомно [11]. Наиболее часто IgG₄-CX проявлялся обструктивной желтухой (35–80%), резкой потерей массы тела, умеренной абдоминальной болью, реже — кожным зудом (13%) [11]. Нередко у пациентов после проведения лечебно-диагностических процедур на желчных протоках отмечались проявления инфекционного холангита, такие как лихорадка [20]. По данным различных

источников 72–95% пациентов с IgG₄-CX имели сопутствующий АИП 1 типа [11, 21, 22]. В таких случаях отмечались проявления, связанные с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы (53% и 37%, соответственно) [7]. Кроме того, IgG₄-CX нередко сочетался с другими IgG₄-связанными заболеваниями, такими как, тубулоинтерстициальный нефрит (5%), дакриoadенит (15%), сиалоаденит (26%), ретроперитонеальный фиброз (5%), медиастинальная и аксиллярная лимфоаденопатия (8%) [10].

Лабораторная диагностика

В анализах крови у пациентов с IgG₄-CX выявляют повышение маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции [3, 23]. Повышение сывороточного IgG₄ >1,35 г/л наблюдалось у 75–90% пациентов с IgG₄-CX [22, 24, 25].

Исследования показали, что четырехкратное повышение уровня IgG₄ в крови имело высокую специфичность и положительное прогностическое значение (100%), однако, чувствительность существенно снижалась и составила 42% (95% ДИ: 31–55) [3, 24, 26]. Кроме того, описывают случаи умеренного повышения уровня сывороточного IgG₄ у пациентов с ПСХ (9–22%) и холангиокарциномой (ХК) (8–14%) [22, 27, 28]. В таблице 1 приведены средние значения уровня IgG₄ сыворотки при IgG₄-СХ и других заболеваниях. Согласно проведенному в Японии исследованию, пороговое значение уровня IgG₄ в сыворотке крови 2,07 г/л может быть полезным дополнительным инструментом для отличия IgG₄-СХ 3-го и 4-го типов от ХК [22]. А для отличия IgG₄-СХ от ПСХ, пороговое значение уровня сывороточного IgG₄ составляло 1,77 г/л, с чувствительностью и специфичностью 91,5% и 87,6%, соответственно [22].

В исследовании Boonstra K. и соавторов (2014) было установлено, что при уровне IgG₄ до 2-х норм, рекомендуется проводить определение соотношения IgG₄/IgG₁, которое при IgG₄-СХ составляло $\geq 0,24$, с чувствительностью и специфичностью 86% и 95%, соответственно [26]. Схожие результаты были получены Liming Tan и соавт. (2019), которые проанализировали значения IgG₄, CA19-9, аутоантител (ANA, ASMA, AMA, ANCA) в крови у 45 пациентов с IgG₄-СХ, 80 — ПСХ, 41 — раком желчных протоков, 52 — раком поджелудочной железы и у 48 здоровых добровольцев [29]. В исследовании было показано, что более высокий уровень IgG₄ сыворотки наблюдался у пациентов с IgG₄-СХ (86,67%) по сравнению с группами контроля ($p < 0,01$) [29]. Сывороточный уровень IgG₄ также был повышен у пациентов с ПСХ (25%), раком желчных протоков (7,32%) и поджелудочной железы (9,62%) [29].

Таблица 1. Среднее значение сывороточного IgG₄ при IgG₄-склерозирующем холангите, первичном склерозирующем холангите, холангиокарциноме и раке поджелудочной железы.

Заболевание	Сывороточный IgG ₄ (M±SD)			
	Hirano et al. 2006[33]	Ohara et al. 2013 [22]	Nakazawa et al. 2012[34]	Oseini et al. 2011[35]
IgG ₄ -СХ	-	6,46±6,62	-	2,771±0,552**
IgG ₄ -СХ 1тип vs РПЖ	-	6,13±6,18' vs 0,593±0,659'	5,48±7,71' vs 0,49±0,73'	-
IgG ₄ -СХ 2тип vs ПСХ	-	7,99±8' vs 0,687±0,86'	8,84±8,54' vs 0,5±0,45'	-
IgG ₄ -СХ 3,4 типы vs ХК	-	6,46±7,11' vs 0,523±0,468'	5,14±5,42' vs 0,64±0,59'	-
ПСХ	1,86±2,41	-	-	-
ХК	0,624±0,378	-	-	0,646±0,063**
РПЖ	66±3,8	-	-	-

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома; РПЖ — рак поджелудочной железы.

' p < 0.05

**M±SEM

Table 1. Mean serum IgG₄ levels in IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma and pancreatic cancer

Disease	Serum IgG ₄ (M±SD)			
	Hirano et al. 2006[33]	Ohara et al. 2013 [22]	Nakazawa et al. 2012[34]	Oseini et al. 2011[35]
IgG ₄ -SC	-	6,46±6,62	-	2,771±0,552**
IgG ₄ -SC type 1 vs PCa	-	6,13±6,18' vs 0,593±0,659'	5,48±7,71' vs 0,49±0,73'	-
IgG ₄ -SC type 2 vs PSC	-	7,99±8' vs 0,687±0,86'	8,84±8,54' vs 0,5±0,45'	-
IgG ₄ -SC types 3,4 vs CC	-	6,46±7,11' vs 0,523±0,468'	5,14±5,42' vs 0,64±0,59'	-
PSC	1,86±2,41	-	-	-
CC	0,624±0,378	-	-	0,646±0,063**
PCa	66±3,8	-	-	-

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma; PCa — pancreatic cancer.

' p < 0.05

**M±SEM

Положительные ANA были выявлены у пациентов с IgG₄-СХ и РСХ (40 % и 32,5 %, соответственно), однако разница не была статистически значимой [29]. Частота выявления ANCA, ASMA и AMA в группе IgG₄-СХ была значительно ниже, чем в группе РСХ (p < 0,01) [29]. При этом положительные ANCA были обнаружены у пациентов с РСХ чаще, чем при с IgG₄-СХ (61,25 % и 6,67 %, соответственно) (p < 0,01) [29]. Уровень СА19-9 был повышен у более чем половины пациентов с IgG₄-СХ (51,11 %) и у большинства пациентов с аденокарциномой желчных протоков и поджелудочной железы (92,68 % и 90,38 %, соответственно) [29]. Значимость измерения уровня СА19-9 снижалась в случае наличия желтухи. Также опубликованы данные о повышении IgG₄ в желчи у пациентов с IgG₄-СХ. Пороговое значение 0,038 г/л позволило отличить IgG₄-СХ от пациентов с РСХ и ХК с чувствительностью и специфичностью 100 % и 77 % соответственно [30]. Однако для внедрения данного метода в широкую клиническую практику требуются дополнительные исследования. Пациенты с IgG₄-СХ и АИП имели более высокие значения IgG₂, чем пациенты с изолированным аутоиммунным панкреатитом или первичным склерозирующим холангитом, что имело высокую специфичность (97 %

и положительную прогностическую ценность (91 %) [38]. Высокий уровень IgG₁ (8,2 ± 2,6 г/л) указывал на первичный склерозирующий холангит [31]. Также было выявлено, что соотношение IgG₄/IgG > 0,129 чаще ассоциировано с IgG₄-АБ (ОШ 31,25; 95 % ДИ: 15,31–63,79; p < 0,001) [32].

Классификация

В 2004 году Nakazawa и соавторы предложили классификацию IgG₄-СХ в зависимости от холангиографической картины [36]. **Первый тип** (64 %) характеризуется сужением дистального отдела холедоха. Выделение данного типа вызывает дискуссии, поскольку некоторые эксперты полагают, что сужение протока возникает в результате компрессии увеличенной головки поджелудочной железы [37]. Однако существуют случаи IgG₄-СХ первого типа без аутоиммунного панкреатита [38]. Данный тип необходимо дифференцировать с опухолью головки поджелудочной железы, псевдотуморозным панкреатитом и холангиокарциномой. **Второй тип** характеризуется поражением внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Данный тип подразделяется на 2а (5 %) и 2в (8 %) типы.

Таблица 2. Сравнительная характеристика IgG₄-склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита и холангиокарциномы

Критерий	IgG ₄ -СХ	РСХ	ХК
Распространенность	2/100.000[9]	1-16/100.000[39]	5,9/100.000[40]
Возраст (лет)	50–60[24]	25–45[41]	50–70[42]
Пол (м:ж)	4–8:1[23]	2:1[43]	1,5:1[44]
Клинические проявления	желтуха, значительная потеря веса, боль в эпигастрии[24]	до 50 % бессимптомное течение, желтуха, кожный зуд[45]	на ранних стадиях бессимптомна, особенно при внутрипечёночной ХК; безболевая желтуха у 90 % пациентов с внепеченочной ХК[46]
Внебилиарные проявления	АИП 1 типа (до 90 %), системная лимфаденопатия, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз[24]	50–80 % ВЗК [45] (85–90 % — ЯК; 10–15 % -БК)	метастазы
IgG ₄ сыворотки	74–90 % [26]	9–22 % [27]	8–22 % [22,28]
СА-19-9	51 % 153–292 ед/мл [29]	12 % 47–97 ед/мл [29]	93 % 329–384 ед/мл [29]
pANCA	7 % [29]	61 % [29]	-
Морфологические изменения	лимфоплазмозитарная инфильтрация (>10 IgG ₄ + плазматиков, IgG ₄ /IgG > 0,40), муаровый фиброз, облитерирующий флебит [47]	перипортальный склероз, фиброз в виде «луковой шелухи» [47]	дисплазия, неоплазия билиарного эпителия, атипичные клетки [47]
IgG ₄ + плазматические клетки при ИГХ-исследовании	50–90 % [24]	5–25 % [27]	25 % (n=4) [48]
IgG ₄ /IgG при ИГХ-исследовании	>0,40 [24]	-	-
Ответ на ГКС	быстрый, отчетливый в начальной стадии [3,23]	нет [39]	-
Прогноз	благоприятный [23,24]	прогрессирующее заболевание, засвистит от ответа на прием УДХК [41]	через 5 лет после постановки диагноза выживаемость составляет от 7 % до 20 % [40]

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; РСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома; ГКС — глюкокортикостероиды; УДХК — урсодезоксихолевая кислота

Table 2. Comparative characterization of IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma

Parameter	IgG ₄ -SC	PSC	CC
Prevalence	2/100.000[9]	1-16/100.000[39]	5,9/100.000[40]
Age (years)	50–60[24]	25–45[41]	50–70[42]
Gender (m:f)	4–8:1[23]	2:1[43]	1.5:1[44]
Clinical features	jaundice, significant weight loss, epigastric pain [24]	up to 50 % asymptomatic, jaundice, pruritus [45]	asymptomatic in early stages, especially in intrahepatic CC; painless jaundice in 90 % of patients with extrahepatic CC [46]
Other organ involvement	type 1 AIP (up to 90 %), generalized lymphadenopathy, sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis [24]	50–80 % IBD [45] (85–90 % — UC; 10–15 % -CD)	metastases
Elevated serum IgG ₄ level	74–90 % [26]	9–22 % [27]	8–22 % [22,28]
CA-19-9	51 % 153–292 U/ml [29]	12 % 47–97 U/ml [29]	93 % 329–384 U/ml [29]
pANCA	7 % [29]	61 % [29]	-
Histology	lymphoplasmacellular infiltrate (>10 IgG ₄ + plasma cell, IgG ₄ /IgG>0,40), storiform fibrosis, obliterative phlebitis [47]	periportal sclerosis, onion-skin fibrosis [47]	dysplasia, biliary neoplasia, atypical cells [47]
Immunohistochemistry: IgG ₄ + plasma cell	50–90 % [24]	5–25 % [27]	25 % (n=4) [48]
Immunohistochemistry: IgG ₄ +:IgG+ plasma cell ratio	>0.40 [24]	-	-
Response to GS	rapid, distinct in the early stages [3,23]	no [39]	-
Prognosis	favorable [23,24]	progressive disease, depends on the response to UDCA [41]	at 5 years after diagnosis, survival rates range from 7 % to 20 % [40]

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma; GS — glucocorticoids; UDCA — ursodeoxycholic acid

Для 2а типа характерно сужение внутрипеченочных желчных протоков с наличием престенотического расширения. При 2в типе помимо сужения внутрипеченочных протоков, также отмечается уменьшение количества визуализируемых боковых протоков, но без престенотического расширения. При данном типе дифференциальный диагноз проводится с ПСХ. **Третий тип** IgG₄-СХ (10 %) характеризуется сужением дистальной части холедоха и области конfluence. В то время как **четвертый тип** (10 %) характеризуется сужением протоков только в области ворот печени. Третий и четвертый типы IgG₄-СХ имитируют изменения, характерные для ХК, поэтому морфологическая верификация крайне важна с целью исключения опухоли. Если изменения при холангиограмме не соответствуют ни одному из перечисленных типов, данный случай следует классифицировать как неопределенный тип. Сравнительная характеристика IgG₄-склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита и холангиокарциномы представлена в таблице 2.

Инструментальные методы исследования

При визуализации желчных протоков для IgG₄-СХ характерно выявление сегментарных или протяженных стриктур желчных протоков с престенотическим

расширением и утолщением их стенок [49]. В то время как для ПСХ характерны короткие, «четкообразные» стриктуры с дивертикулоподобными выпячиваниями протоков [36]. Согласно другому исследованию, характерными признаками IgG₄ склерозирующего холангита при внутрипротоковом УЗИ являлись циркулярное симметричное утолщение стенки желчного протока с ровным внешним и внутренним краями, а также утолщение стенки >0,8 мм вне зоны стеноза [50]. Данное пороговое значение толщины стенки имело высокую чувствительность (95–100 %) и специфичность (91 %) для отличия от ХК [50]. Сравнительная характеристика изменений при внутрипротоковом УЗИ представлена в таблице 3. По данным исследований к КТ-признакам IgG₄-СХ относят: циркулярное утолщение стенки протока с ровными внешним и внутренним контуром, равномерное накопление контраста в артериальную фазу, поражение внутрипанкреатической части желчного протока, прерывистость поражений, сочетание с изменениями со стороны поджелудочной железы, визуализируемый просвет, воронкообразное сужение проксимальной части общего желчного протока, прерывистость поражений, расширение желчных протоков проксимальнее стриктуры до 9 мм [51]. В сравнительном исследовании Yata M. и соавторов (2016) было выявлено, что комбинация вышеупомянутых КТ-признаков имела 80 % чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики

с ХК [51]. Кроме того, наличие двойного контура на КТ было высокоспецифичным для холангиокарциномы (90 %) в отличие от однослойного накопления контраста, характерное для IgG₄-СХ [51]. Tokala A. и соавторы (2014) предложили использовать толщину стенки общего желчного протока >2,5 мм по данным МРТ как

диагностический критерий для отличия от ПСХ [49]. В 71,4-100 % случаев утолщенные стенки желчных протоков равномерно накапливали контрастное вещество [49, 52, 53], а в портальную венозную или отсроченную фазы были изо- или гиперинтенсивны по сравнению с паренхимой печени [49, 52, 53].

Таблица 3. Сравнительная характеристика изменений при внутривнутрипротоковом УЗИ у пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом, первичным склерозирующим холангитом и холангиокарциномой

Признак	Naitoh I., et al., 2009[50]			Kubota K., et al., 2011[6]			Naitoh I., et al., 2015[54]	
	IgG ₄ -СХ		ХК (n=11)	IgG ₄ -СХ (n=6)	ХК (n=12)	ПСХ (n=10)	IgG ₄ -СХ (n=35)	ПСХ (n=15)
	внутрипеченочные желчные протоки (n=16)	внепеченочные желчные протоки (n=9)						
Утолщение стенки (мм) M±SD Me(IQR)	2,3±0,4	2,6±0,3	3,3±1,2	3,7±0,9	2,8±0,6	2,6±0,9	2.5 (2.2–2.9)	2.4 (1.8–3.0)
Утолщение стенки (n): симметричное:асимметричное	11:4 ¹	6:3 ²	1:9	6:0 [*]	1:11 [*]	2:8 [*]	27:6 [*]	1:14 [*]
Наружный край (n): ровный: неровный	15:0	9:0 ²	2:9	-	-	-	33:0 [*]	2:13 [*]
Внутренняя стенка (n): - ровная:неровная - папиллярного вида - дивертикулоподобное выпячивание	15:0 0 -	9:0 ² 0 -	0:9 2 -	6:0 [*] - -	1:11 [*] - -	1:9 [*] - -	33:0 [*] - 0 [*]	0:15 [*] - 10 [*]
Эхогенность (n): однородная: неоднородная	15:0 ¹	9:0 ²	1:10	-	-	-	33:0 [*]	7:8 [*]
Внешняя компрессия	1	0	0	-	-	-	2	0
Трехслойная структура (n): - сохранение: исчезновение	-	-	-	-	-	-	33:0 [*]	0:15 [*]

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома
¹p <0.01 IgG₄-СХ с поражением внутрипеченочных желчных протоков vs ХК
²p <0.01 IgG₄-СХ с поражением внепеченочных желчных протоков vs ХК
^{*}p <0.05

Table 3. Comparative characterization of intraductal ultrasound findings in patients with IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma

Parameter	Naitoh I., et al., 2009[50]			Kubota K., et al., 2011[6]			Naitoh I., et al., 2015[54]	
	IgG ₄ -SC		CC (n=11)	IgG ₄ -SC (n=6)	CC (n=12)	PSC (n=10)	IgG ₄ -SC (n=35)	PSC (n=15)
	intrahepatic biliary ducts (n=16)	extrahepatic biliary ducts (n=9)						
Wall thickness (mm) M±SD Me(IQR)	2,3±0,4	2,6±0,3	3,3±1,2	3,7±0,9	2,8±0,6	2,6±0,9	2.5 (2.2–2.9)	2.4 (1.8–3.0)
Wall thickness (n): symmetric:asymmetric	11:4 ¹	6:3 ²	1:9	6:0 [*]	1:11 [*]	2:8 [*]	27:6 [*]	1:14 [*]
Outer margin (n): clear: unclear	15:0	9:0 ²	2:9	-	-	-	33:0 [*]	2:13 [*]
Inner margin (n): - smooth:irregular - papillary - diverticulum-like outpouching	15:0 0 -	9:0 ² 0 -	0:9 2 -	6:0 [*] - -	1:11 [*] - -	1:9 [*] - -	33:0 [*] - 0 [*]	0:15 [*] - 10 [*]
Internal echo (n): homogeneous:heterogeneous	15:0 ¹	9:0 ²	1:10	-	-	-	33:0 [*]	7:8 [*]
Extrinsic compression	1	0	0	-	-	-	2	0
Three layers structure (n): - preservation:disappearance	-	-	-	-	-	-	33:0 [*]	0:15 [*]

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma.
¹p <0.01 IgG₄-SC with intrahepatic biliary duct involvement vs CC
²p <0.01 IgG₄-SC with extrahepatic biliary duct involvement vs CC
^{*}p <0.05

Морфологические характеристики

Характерными морфологическими изменениями при IgG₄-СХ являются лимфоплазмоцитарная инфильтрация, муаровый фиброз, облитерирующий флебит, иногда — эозинофильная инфильтрация [3]. Для морфологического подтверждения IgG₄-СХ требуется наличие не менее 10 IgG₄-позитивных плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении (x400) в материале, который получен при пункционной биопсии или >50 клеток в операционных образцах, в том числе при краевой биопсии, а также соотношения IgG₄/IgG-позитивных клеток не менее 40% [20, 55]. Однако IgG₄-позитивные плазматические клетки также могут встречаться при ПСХ и холангиокарциноме [9, 28]. Характерные морфологические изменения IgG₄-СХ, чаще всего отсутствовали, поскольку основные изменения наблюдаются в подслизистом слое и глубже [9]. Более того, использование стента может вызвать неспецифические изменения, такие как атипичную эпителиальную инфильтрацию, изъязвление эпителия и воспалительную инфильтрацию, что может быть неправильно интерпретировано как проявления ПСХ и ХК [56, 57]. При проведении пункционной биопсии печени только у 57% пациентов с поражением внутрипеченочных желчных протоков было обнаружено >10 IgG₄ плазматических клеток, и только в 8% случаях — при вовлечении только внепеченочных желчных протоков [58]. Чувствительность и специфичность внутрипротоковой биопсии составила 52% и 96%, соответственно [59]. Биопсия ампулы большого дуоденального сосочка используется у пациентов с IgG₄-СХ и сопутствующим АИП 1 типа, но данная процедура была сопряжена с высоким риском осложнений, таких как панкреатит, рецидивирующий восходящий холангит и папиллит [59].

Лечение

ГКС используются в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии IgG₄-СХ. Рекомендованная дозировка ГКС составляет 0,5–0,8 мг/кг/день внутрь (стандартная стартовая доза преднизолона 30–40 мг/кг/сут) в течение 4 недель с последующим снижением по 5 мг 1 раз в 1–2 недели [3, 45]. Согласно результатам исследования средняя доза преднизолона (0,5–0,6 мг/кг) была так же эффективна, как и высокая (0,8–1 мг/кг/день), для достижения ремиссии [60]. Учитывая высокую частоту рецидивов после отмены ГКС (>50%) [24], в исследованиях рекомендуется использовать поддерживающую терапию малыми дозами ГКС 2,5–7,5 мг/сут, длительность которой может быть от одного года до трех лет [61]. По результатам ретроспективного анализа, поддерживающая терапия преднизолоном в низких дозах более трех лет улучшала выживаемость пациентов с IgG₄-СХ [62]. В случае недостаточного ответа на ГКС или при возникновении рецидива заболевания рекомендуется использовать иммуносупрессивные препараты в качестве второй линии терапии для

поддержания ремиссии [3]. К этой группе препаратов относятся тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), микофенолата мофетил, метотрексат и ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) [63–65]. Ретроспективный анализ, сравнивающий циклофосфамид и микофенолат, не продемонстрировал превосходства одного препарата над другим с точки зрения индукции ремиссии [66]. Ритуксимаб использовали для индукции и поддержания ремиссии при наличии противопоказаний к приему ГКС и стероидсберегающих препаратов, а также при неэффективности указанных лекарственных средств [67, 68]. Согласно результатам мета-анализа, полный ответ через 6 месяцев наблюдался у 88,9% (95% ДИ 80,5–93,9), частота рецидивов составила 21% (95% ДИ 10,5–40,3), медиана времени до рецидива составила 10 месяцев [67]. Более высокая частота рецидива 35,9% (95% ДИ 17,3–60,1) была зарегистрирована у пациентов с полиорганном поражением (помимо поджелудочной железы и/или желчных протоков) [67]. Нежелательные явления развились у 25% пациентов: инфузионные реакции у 8 пациентов, инфекционные осложнения — 9, гипогаммаглобулинемия -1, рак мочевого пузыря — 1 [67]. Частота рецидивов после индукции ритуксимабом по-прежнему значительная, препарат следует применять с осторожностью при IgG₄-СХ, учитывая потенциально повышенный риск инфекционных осложнений, таких как бактериальный холангит, холецистит и абсцессы печени [12].

Существуют разные подходы к вопросу о проведении стентирования желчных протоков у пациентов с IgG₄-СХ. Miyazawa M. и соавторы (2020) в своем исследовании указывают на повышение рисков развития холелитиаза у пациентов, которым выполнено стентирование перед приемом ГКС [69]. Из 69 пациентов с IgG₄-СХ, 41 получали только ГКС без стентирования и достигли клинического улучшения, включая 10 пациентов с обструктивной желтухой [69]. Еще 28 пациентам (40,6%) выполнено стентирование желчных протоков перед началом приема ГКС [69]. Из этой группы, после успешной терапии ГКС, стент был удален у 13 пациентов (46,4%), а у 10 пациентов (35,7%) произошло спонтанное смещение стента [69]. В течение наблюдаемого периода у трех пациентов (4,3%), которым проводилось стентирование, образовались камни в желчных путях, чего не наблюдалось ни у одного из пациентов, которые получали только ГКС ($p = 0,032$) [69]. В другом исследовании выявили, что частота развития острого холангита, связанного со стентированием, была значительно ниже у пациентов, получавших стероиды, чем у тех, кто их не принимал (частота отсутствия острого холангита через 1 месяц: 100% против 90%; лог-ранговый тест $p = 0,0278$) [70].

Исходы и прогноз

Учитывая высокую эффективность глюкокортикоидов, прогноз у пациентов с IgG₄-СХ благоприятный. У 10–25% пациентов с IgG₄-СХ может наблюдаться спонтанная ремиссия [71]. Отдаленный прогноз малоизучен, развитие билиарного цирроза

печени зарегистрировано в 4,5% -7,5% случаях [72], описаны единичные случаи развития портальной гипертензии [73] и 1 случай развития печеночной недостаточности, что потребовало выполнение трансплантации печени [74]. Kensuke Kubota и соавторы (2023) провели ретроспективный анализ данных 924 пациентов с IgG₄-СХ [62]. Согласно результатам исследования, развитие ЗНО было зарегистрировано у 15% (139/924) пациентов: до развития IgG₄-СХ — 48 случаев, одновременно с выявлением IgG₄-СХ или в течение 3-х месяцев — 18 случаев, после диагностирования IgG₄-СХ — 83 случая [62]. У пациентов, у которых ЗНО было диагностировано раньше, чем IgG₄-СХ, локализация его чаще обнаруживались в толстой кишке (27%; 13 из 48) и мочевыводящей системе (25%; 12 из 48) [62]. В случаях синхронного выявления ЗНО вместе с IgG₄-СХ, наиболее часто диагностировали рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта (33%; 6 из 18) [62]. При обнаружении рака после установки диагноза IgG₄-СХ чаще встречались ЗНО мочевыводящей системы (36%; 30 из 83), желудка и двенадцатиперстной кишки (34%; 28 из 83) и толстой кишки (28%; 28 из 83) [62]. Также было зарегистрировано 8 случаев рака желчных протоков и 9 случаев рака поджелудочной железы, все из которых развились после IgG₄-СХ, за исключением одного пациента. В большинстве случаев рак поджелудочной железы был диагностирован в течение 10 лет после установки IgG₄-СХ, а рак желчных протоков — в течение 2-х лет [62]. Многофакторным анализом было также выявлено, что рецидив IgG₄-СХ является независимым фактором риска для развития ЗНО [62]. В свою очередь, рецидив был отмечен у 19,7% (182/924) пациентов [62]. В целом, стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) для ЗНО после постановки диагноза IgG₄-СХ составило 12,68 (6,89–8,79) [62]. Показатели SIR для рака желчевыводящих путей и поджелудочной железы составили 27,35 (23,39–31,12) и 18,43 (16,44–02,97), соответственно [62]. Кумулятивная выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших поддерживающую стероидную терапию (p <0,001) [62]. В другом ретроспективном исследовании также пришли к выводу, что пациенты с IgG₄-СХ имеют высокий риск развития онкологических заболеваний, включая рак поджелудочной железы и желчных протоков [5]. SIR рака поджелудочной железы и желчных протоков составил 10,30 и 8,88 соответственно [5]. Риск развития ЗНО был высок в течение первого года и спустя 5 лет после постановки диагноза IgG₄-СХ, SIR составил 2,58 и 2,44, соответственно [5].

Заключение

IgG₄-СХ редкое и сложно диагностируемое заболевание, которое может быть ошибочно принято за другие поражения желчных протоков, такие как ПСХ и ХК. Диагностика требует комплексной оценки клинических, лабораторно-инструментальных данных и часто — гистологического подтверждения. Нередко диагноз устанавливается после оценки эффективности пробной ГКС-терапии, которая обычно дает быстрый

и положительный ответ. Прогноз у пациентов благоприятный, но требуется пожизненное наблюдение из-за высокой частоты рецидивирования и повышенного риска развития злокачественных новообразований.

Вклад авторов:

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

Гусева А.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>):

обзор литературных источников, написание текста

Охлобыстин А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>): редактирование текста, 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

Guseva A.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>): literature review, text writing.

Okhlobystin A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>): text editing, verification of key intellectual content

Список литературы / References:

1. Drazilova S., Veseliny E., Lenartova P.D., et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 2021: 1959832. doi: 10.1155/2021/1959832.
2. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., et al. IgG4-related disease. *The Lancet* 2015; 385: 1460–1471. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
3. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., et al. European guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jul; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
4. Roos E., Hubers L.M., Coelen R.J.S., et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: A 30-Year Tertiary Care Experience. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113: 765–772. doi: 10.1038/s41395-018-0036-5.
5. Kurita Y., Fujita Y., Sekino Y., et al. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28: 524–532. doi: 10.1002/jhbp.957.
6. Kubota K., Kato S., Uchiyama T., et al. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Digestive Endoscopy.* 2011; 23: 10–16. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.01039.x.
7. Huggett M.T., Culver E.L., Kumar M., et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1675–1683. doi: 10.1038/ajg.2014.223.
8. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L., et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis and Rheumatology* 2015; 67: 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.
9. Kamisawa T., Nakazawa T., Tazuma S., et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 9–42. doi: 10.1002/jhbp.596.
10. Xiao J., Xu P., Li B., et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Medicine (United States)* 2018; 97. doi: 10.1097/MD.0000000000009767.

11. Tanaka A., Tazuma S., Okazaki K., et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15: 920–926.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.
12. Kersten R., Trampert D.C., Herta T., et al. IgG4-related cholangitis — a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies. *J Hepatol*. 2023;79(6):1502-1523. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.005.
13. Terao C., Ota M., Iwasaki T., et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e14–22. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30006-2.
14. Perugini C.A., AlSalem S.B., Mattoo H., et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143: 736–745.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.011.
15. Shiokawa M., Kodama Y., Sekiguchi K., et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018; 10(453): eaaq0997. doi: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.
16. Du H., Shi L., Chen P., et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0125331. doi: 10.1371/journal.pone.0125331.
17. Hubers L.M., Vos H., Schuurman A.R., et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut*. 2018; 67: 728–735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
18. Liu Q., Li B., Li Y., et al. Altered faecal microbiome and metabolome in IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2022; 71: 899–909. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323565
19. Hubers L.M., Schuurman A.R., Buijs J., et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Reports*. 2021; 3(6): 100385 doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100385.
20. Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S., et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
21. Moon S.H., Kim M.H., Lee J.K., et al. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*. 2017; 52: 483–493. doi.org/10.1007/s00535-016-1246-5.
22. Ohara H., Nakazawa T., Kawa S., et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2013; 28: 1247–1251. doi: 10.1111/jgh.12248.
23. Madhusudhan K.S., Das P., Gunjan D., Srivastava D.N., Garg P.K. IgG4-Related sclerosing cholangitis: A clinical and imaging review. *American Journal of Roentgenology*. 2019; 213: 1221–1231. doi: 10.2214/AJR.19.21519.
24. Löhr J.M., Vujasinovic M., Rosendahl J., et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 9(3): 185–197. doi: 10.1038/s41575-021-00529-y.
25. Culver E.L., Sadler R., Simpson D., et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *American Journal of Gastroenterology*. 2016; 111: 733–743. doi: 10.1038/ajg.2016.40.
26. Boonstra K., Culver E.L., de Buy Wenniger L.M., et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014; 59: 1954–1963. doi: 10.1002/hep.26977.
27. Manganis C.D., Chapman R.W., Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol*. 2020; 26: 3126–3144. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3126.
28. Nasser R., Gilshtein H., Mansour S., et al. Isolated Type Immunoglobulin G4 Sclerosing Cholangitis: The Misdiagnosed Cholangiocarcinoma. *J Clin Med Res*. 2021; 13: 75–81. doi: 10.14740/jocmr4428.
29. Tan L., Guan X., Zeng T., et al. The significance of serum IgG4 and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53: 206–211. doi: 10.1080/00365521.2017.1416159.
30. Navaneethan U., Gutierrez N.G., Jegadeesan R., et al. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: A single blinded pilot study. *Clin Endosc*. 2014; 47: 555–559. doi: 10.5946/ce.2014.47.6.555.
31. Vujasinovic M., Maier P., Maetzel H., et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8: 584–593. doi: 10.1177/2050640620916027.
32. Wang W., Li Y., Feng H. The Significance of Serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 Ratio in the Diagnosis Value of IgG4-Related Diseases. *Discov Med*. 2023; 35(177): 476–482. doi: 10.24976/Discov. Med.202335177.48
33. Hirano K., Kawabe T., Yamamoto N., et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 367: 181–184. doi: 10.1016/j.cca.2005.11.031.
34. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 79–87. doi: 10.1007/s00535-011-0465-z.
35. Oseini A.M., Chaiteerakij R., Shire A.M., et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011; 54: 940–948. doi: 10.1002/hep.24487.
36. Nakazawa T., Ohara H., Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(6): 937–944. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02229-1
37. Hirano K., Tada M., Isayama H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71: 85–90. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.008.
38. Nakazawa T., Ikeda Y., Kawaguchi Y., et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 1334–1343. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1334.
39. Gochanour E., Jayasekera C., Kowdley K. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020; 15: 125–128. doi: 10.1002/cld.902.
40. Banales J.M., Marin J.J. G., Lamarca A., et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 557–588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
41. Bowlus C.L., Arrivé L., Bergquist A., et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023; 77: 659–702. doi: 10.1002/hep.32771.
42. Tasch J.J., Dube N. An unusual presentation of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: When biopsy results fail. *American Journal of Case Reports*. 2018; 19: 35–40. doi: 10.12659/AJCR.906165.

43. Invernizzi F., Cilla M., Trapani S., et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers. Med.* 2022; 12(6): 925. doi: 10.3390/jpm12060925.
44. Van Dyke A.L., Shiels M.S., Jones G.S., et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999–2013. *Cancer.* 2019; 125: 1489–1498. doi: 10.1002/cncr.31942.
45. Chazouilleres O., Beuers U., Bergquist A., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022; 77: 761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.
46. Brindley P.J., Bachini M., Ilyas S.I., et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 65. doi: 10.1038/s41572-021-00300-2.
47. Lee H.E., Zhang L. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36: 423–433. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.007.
48. Kimura Y., Harada K., Nakanuma Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2012; 43: 2149–2156. doi: 10.1016/j.humpath.2012.03.001.
49. Tokala A., Khalili K., Menezes R., et al. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Roentgenology.* 2014; 202: 536–543. doi: 10.2214/AJR.12.10360.
50. Naitoh I., Nakazawa T., Ohara H., et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 1147–1155. doi: 10.1007/s00535-009-0108-9.
51. Yata M., Suzuki K., Furuhashi N., et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol.* 2016; 71: 203–210. doi: 10.1016/j.crad.2015.10.024.
52. Kim J.H., Byun J.H., Kim S.Y., et al. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: Comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta Radiol.* 2013; 54: 601–607. doi: 10.1177/0284185113481018.
53. de Vries E., Tielbeke F., Hubers L., et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer. *JHEP Reports.* 2020; 2(4): 100116. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100116.
54. Naitoh I., Nakazawa T., Hayashi K., et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2015; 30: 1104–1109. doi: 10.1111/jgh.12894.
55. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K.C., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology.* 2012; 25: 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
56. Cortazar F.B., Stone J.H. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 599–609. doi: 10.1038/nrneph.2015.95.
57. Detlefsen S., Klöppel G. IgG4-related disease: with emphasis on the biopsy diagnosis of autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis. *Virchows Archiv.* 2018; 472: 545–556. doi: 10.1007/s00428-017-2275-z.
58. Naitoh I., Zen Y., Nakazawa T., et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: Liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 269–276. doi: 10.1007/s00535-010-0319-0.
59. Kawakami H., Zen Y., Kuwatani M., et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: Histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2010; 25: 1648–1655. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06346.x.
60. Wu Q., Chang J., Chen H., et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 639–646. doi: 10.1111/1756-185X.13088.
61. Inoue D., Yoshida K., Yoneda N., et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (United States).* 2015; 94(15): e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680.
62. Kubota K., Kamisawa T., Nakazawa T., et al. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2023; 38: 556–564. doi: 10.1111/jgh.16066.
63. Fernández-Codina A., Orozco-Gálvez O., Martínez-Valle F. Therapeutic Options in IgG4-Related Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2020; 6: 191–204. doi: 10.1007/s40674-020-00147-w.
64. Yunyun F., Yu C., Panpan Z., et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
65. Yunyun F., Yu P., Panpan Z., et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2019; 58: 52–60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
66. Luo X., Peng Y., Zhang P., et al. Comparison of the Effects of Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil Treatment Against Immunoglobulin G4-Related Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 253. doi: 10.3389/fmed.2020.00253.
67. Lanzillotta M., Della-Torre E., Wallace Z.S., et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2021; 21: 1395–13401. doi: 10.1016/j.pan.2021.06.009.
68. Patel U., Saxena A., Patel D., et al. Therapeutic Uses of Rituximab and Clinical Features in Immunoglobulin G4-Related Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(9):e45044. doi: 10.7759/cureus.45044.
69. Miyazawa M., Takatori H., Kawaguchi K., et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One.* 2020;15(4), e0232089 15. doi: 0.1371/journal.pone.0232089.
70. Kuraishi Y., Muraki T., Ashihara N., et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open.* 2019;07:E1410–418. doi: 10.1055/a-0966-8494.
71. Brito-Zerón P., Kostov B., Bosch X., et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (United States).* 2016;95(26),e4002. doi: 10.1097/MD.0000000000004002.
72. Ali A.H., Bi Y., Machicado J.D., et al. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *J Gastroenterol.* 2020;55:1087–1097. doi: 10.1007/s00535-020-01714-7.
73. Zen Y., Nakanuma Y., Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: Pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29:205–211. doi: 10.1053/j.semdp.2012.07.005
74. Stathopoulos G., Nourmand A.D., Blackstone M., et al. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol.* 1995;21(2):143–148. doi: 10.1097/00004836-199509000-00016.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115

УДК [616.9:578.834.1-06]:616-036.8-008.6

EDN: LEJDUX



Т.Ю. Агафонова*¹, Н.Н. Еловицова²,
О.В. Бронникова¹, Д.А. Голядинец¹

¹ — ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,
кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1, Пермь, Россия

² — ООО «Городская поликлиника», Пермь, Россия

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПЕРСИСТЕНЦИЯ СИМПТОМОВ И ФАКТОРЫ РИСКА (ПРОДОЛЬНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

T.Yu. Agafonova*¹, N.N. Elovikova²,
O.V. Bronnikova¹, D.A. Golyadinets¹

¹ — E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health,
Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Perm, Russia

² — City Polyclinic, Perm, Russia

Post-COVID Syndrome: Persistence of Symptoms and Risk Factors (Longitudinal Observational Study)

Резюме

Цель исследования: изучение динамики симптомов постковидного синдрома (в зависимости от результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2) и факторов, оказывающих на нее влияние. **Материалы и методы.** Исследование когортное, обсервационное продольное. I этап: одномоментный анализ медицинских карт пациентов с давностью COVID-19 12 мес. (анкета на постковидный синдром, анализы крови). II этап: повторное анкетирование, давность заболевания — 24 мес. Выделены тестовая (положительная полимеразная цепная реакция, 138 чел.) и контрольная (отрицательная полимеразная цепная реакция, 87 чел.) группы. Статистический анализ: пакет Statistica 13.5.0.17. **Результаты.** Через 1 год после COVID-19 частота проявлений постковидного синдрома составила (тестовая vs контрольная группы): астения 63 % vs 64 %; снижение качества жизни 59 % vs 56 %; респираторный синдром 60 % vs 49 %; артралгии 55 % vs 49 %; кардиальный синдром 47 % vs 46 %, (разница не достоверна); симптомы, связанные с женским полом ($r=0,231-0,379$), тяжестью COVID-19 ($r=0,187-0,425$); Д-димер ($r=0,244-0,328$). Через 2 года частота симптомов составила: астения 43 % vs 45 %; кардиальные симптомы 23 % vs 15 %; респираторные симптомы 18 % vs 22 %; кожные проявления 8 % vs 12 %; снижение качества жизни 7 % vs 9 %, разница не достоверна; симптомы, связанные с возрастом ($r=0,208-0,402$). На протяжении двух лет симптомы коррелировали с тромбоцитами ($r=-0,322-0,403$), ферментами печени ($r=0,216-0,298$), липидами крови ($r=0,188-0,257$). **Заключение.** Выраженность постковидного синдрома не зависит от результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2. Частота кардиальных и респираторных синдромов через 2 года снижается в 2-3 раза; качество жизни улучшается. Астения — самый долгосрочный синдром. Факторы риска постковидного синдрома в течение 1-го года — тяжесть COVID-19, женский пол, уровень Д-димера; со 2-го года — возраст. В течение двух лет после COVID-19 требуется контроль ферментов печени, липидного спектра, тромбоцитов.

Ключевые слова: постковидный синдром, динамика, полимеразная цепная реакция, факторы риска

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 01.02.2024 г.

Принята к публикации 11.03.2024 г.

*Контакты: Татьяна Юрьевна Агафонова, e-mail: agaf74@mail.ru

*Contacts: Tatyana Yu. Agafonova, e-mail: agaf74@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>

Для цитирования: Агафонова Т.Ю., Еловикина Н.Н., Бронникова О.В. и др. ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПЕРСИСТЕНЦИЯ СИМПТОМОВ И ФАКТОРЫ РИСКА (ПРОДОЛЬНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 108-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115. EDN: LEJDUX

Abstract

The aim — studying the dynamics of symptoms of post-COVID syndrome (depending on the results of depending on the results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2) and the factors influencing it. **Materials and methods.** A study is a cohort, observational longitudinal. Stage I: snapshot analysis of medical records of patients with COVID-19 disease history 12 months. (questionnaire for post-COVID syndrome, blood tests). Stage II: questionnaire repeat, disease history — 24 months. There were test (positive polymerase chain reaction, 138 people) and control (negative polymerase chain reaction, 87 people) groups. Statistical analysis: package Statistica 13.5.0.17. **Results.** 1 year after COVID-19, the frequency of manifestations of post-COVID syndrome was (test vs control group): asthenia 63 % vs 64 %, decreased quality of life 59 % vs 56 %, respiratory syndrome 60 % vs 49 %, arthralgia 55 % vs 49 %, cardiac syndrome 47 % vs 46 % (the difference is not significant); symptoms are associated with female gender ($r=0.231-0.379$), severity of COVID-19 ($r=0.187-0.425$), D-dimer ($r=0.244-0.328$). After 2 years, the frequency of symptoms was: asthenia 43 % vs 45 %, cardiac symptoms 23 % vs 15 %, respiratory symptoms 18 % vs 22 %, skin manifestations 8 % vs 12 %, decreased quality of life 7 % vs 9 %, the difference is not significant; symptoms are associated with age ($r=0.208-0.402$). During two years, symptoms have been correlating with platelets ($r=-0.322-0.403$), liver enzymes ($r=0.216-0.298$), blood lipids ($r=0.188-0.257$). **Conclusions.** The severity of post-COVID syndrome does not depend on the results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2. The frequency of cardiac and respiratory syndromes after 2 years decreases by 2-3 times; quality of life improves. Asthenia is the most long-term syndrome. Risk factors for post-COVID syndrome during the 1st year — severity of COVID-19, female gender, D-dimer level; from the 2nd year — age. For two years after COVID-19, monitoring of liver enzymes, lipids, and platelets is required.

Key words: *post-COVID syndrome, dynamics, polymerase chain reaction, risk factors*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.02.2024

Accepted for publication on 11.03.2024

For citation: Agafonova T.Yu., Elovikova N.N., Bronnikova O.V. et al. Post-COVID Syndrome: Persistence of Symptoms and Risk Factors (Longitudinal Observational Study). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 108-115. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115. EDN: LEJDUX

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПЦР — полимеразная цепная реакция, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

Введение

Термином «постковидный синдром» описывают стойкие или новые симптомы, возникающие через три месяца после острого заболевания COVID-19 и не связанные с альтернативными диагнозами [1, 2]. Распространенность постковидного синдрома значительно различается, составляя от 10-20 %, по данным ВОЗ, до 60-80 % по результатам мета-анализов и оригинальных исследований [3-5]. Такой значительный разброс сведений о распространенности постковидного синдрома объясняется его крайней клинической гетерогенностью, а также отсутствием единого и конкретного определения данного состояния.

Разнородные клинические симптомы, составляющие постковидный синдром, сгруппированы в кластеры (когнитивные, нервно-психические, кардиореспираторные, пищеварительные, астенические и другие) [6]. Выявлены некоторые факторы риска развития синдрома: пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, сопутствующие заболевания, специфические симптомы острого течения COVID-19 (в частности, одышка), количество симптомов в острой фазе и женский пол [3, 7, 8].

Показано, что со временем частота симптомов значительно снижается, однако через 6, 12, 18 и 24 месяца после установления диагноза COVID-19 доля пациентов хотя бы с одним симптомом составляет 32,3 %, 30,5 %, 25,8 % и 33,3 % соответственно [9]. Самыми долгосрочными последствиями COVID-19 (при

максимальном сроке наблюдения 20 месяцев) авторы называют нарушение сна, депрессию, парестезии [6], а также гипосмию и утомляемость [10], изменения кожи и слизистых, потливость, отеки [11], наиболее продолжительные кластеры симптомов описаны у женщин в возрасте 20 лет и старше [4].

Имеются данные о связи выраженности клинических симптомов постковидного синдрома с лабораторными показателями: Д-димером, маркерами воспаления и печеночного цитолиза [8,12], а также с наличием положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 в острой фазе заболевания [13]. В связи с этим представляет интерес продолжение обсервационных исследований в отношении постковидного синдрома: определение его максимальной продолжительности и факторов риска персистенции симптомов.

Цель исследования: изучение динамики симптомов постковидного синдрома (в зависимости от результатов ПЦР на SARS-CoV-2) и факторов, оказывающих на нее влияние.

Материалы и методы

Тип исследования: когортное, обсервационное продольное. Местом проведения исследования выбрана ООО «Городская поликлиника», г. Пермь. Дизайн исследования включал 2 этапа.

Таблица 1. Характеристика тестовой и контрольной групп
Table 1. Characterization of the test and control groups

Параметр Parameter	Тестовая группа Test group, n=138	Контрольная группа Control group, n=87	P
Количество мужчин, абс. Number of men, abs. (%)	27 (20)	18 (21)	>0,1
Возраст, лет Age, years, Me (Q25-75 %)	61 (47-70)	59 (44-67)	0,199
Легкая степень тяжести COVID-19, абс. Mild severity of COVID-19, abs. (%)	59 (43)	49 (56)	>0,1

Примечание: p — уровень значимости различия
Note: p — level of significance of difference

Первый этап: одномоментный анализ 447 медицинских карт пациентов от 19 до 91 года, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, проходивших углубленную диспансеризацию в период с июля 2021 г. по октябрь 2022 г. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2021 г. № 698н. «Об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». [Электронный ресурс]. Информационно-правовой портал Гарант.ру 1990-2021. Электр. дан. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234/> (дата обращения 25.01.2024) и перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ). Исследуемых разделили на две подгруппы: тестовую с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 (227 чел.) и контрольную — с отрицательным (200 чел.). Давность COVID-19 до диспансеризации в группах составила в среднем 12 месяцев.

Таблица 2. Показатели крови пациентов с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19

Показатель	Тестовая группа, n=138	Контрольная группа, n=87	P
	Me (Q25-75 %)		
Клинический анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,4 (4,3-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,606
Гемоглобин, г/л	134 (125-138)	133 (126-140)	0,769
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	235 (210-270)	246 (216-270)	0,041
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,3 (5,6-7,0)	6,2 (5,6-7,3)	0,882
СОЭ, мм/ч	12 (7-15)	10 (7-14)	0,075
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	18,7 (14,9-23,9)	17,4 (12,0-25,5)	0,262
АСТ, ед/л	20,0 (17,2-24,4)	19,2 (17,3-23,0)	0,759
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8-5,6)	5,0 (4,6-5,5)	0,102
ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,3-3,8)	3,3 (2,6-4,0)	0,296
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,5-6,2)	5,4 (4,7-6,1)	0,530
Креатинин, мкмоль/л	90,0 (83,7-95,0)	89,0 (86,0-97,0)	0,004
ЛДГ, ед/л	184,9 (161,3-206,3)	187,5 (164,6-216,3)	0,449
Д-димер, нг/мл	0,36 (0,2-0,5)	0,31 (0,21-0,48)	0,283

Примечание: p — уровень значимости различия

Оценивались результаты анкетирования на выявление постковидного синдрома [13], биохимические и клинические анализы крови.

Второй этап: повторное анкетирование включенных в первый этап исследования пациентов для выявления симптомов постковидного синдрома с помощью телефонного опроса. Отклик получили от 138 чел. (61 %) в группе ПЦР-положительных и 87 чел. (44 %) в группе ПЦР-отрицательных респондентов, что определило окончательную численность тестовой и контрольной групп для описательной и сравнительной статистики. Сроки после выздоровления от COVID-19 при повторном анкетировании составили в среднем 24 месяца. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Тестовая и контрольная группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести и давности НКВИ.

Этические вопросы. Пациенты дали письменное согласие на обработку персональных данных при включении их в программу углубленной диспансеризации.

Table 2. Blood parameters of patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) COVID-19

Parameter	Test group, n=138	Control group, n=87	p
	Me (Q25-75 %)		
Clinical blood test			
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$	4,4 (4,3-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	0,606
Hemoglobin, g/l	134 (125-138)	133 (126-140)	0,769
Platelets, $\times 10^9/L$	235 (210-270)	246 (216-270)	0,041
Leukocytes, $\times 10^9/L$	6,3 (5,6-7,0)	6,2 (5,6-7,3)	0,882
ESR, mm/h	12 (7-15)	10 (7-14)	0,075
Blood chemistry			
ALT, U/L	18,7 (14,9-23,9)	17,4 (12,0-25,5)	0,262
AST, U/L	20,0 (17,2-24,4)	19,2 (17,3-23,0)	0,759
Glucose, mmol/l	5,1 (4,8-5,6)	5,0 (4,6-5,5)	0,102
β -lipoproteins, mmol/l	3,0 (2,3-3,8)	3,3 (2,6-4,0)	0,296
Cholesterol, mmol/l	5,2 (4,5-6,2)	5,4 (4,7-6,1)	0,530
Creatinine, $\mu\text{mol}/l$	90,0 (83,7-95,0)	89,0 (86,0-97,0)	0,004
LDH, U/L	184,9 (161,3-206,3)	187,5 (164,6-216,3)	0,449
D-dimer, ng/ml	0,36 (0,2-0,5)	0,31 (0,21-0,48)	0,283

Note: p — level of significance of difference

Статистический анализ. Изучаемые количественные параметры с неправильным распределением представлены в виде медианы (Me), 25(Q25) и 75(Q75) перцентилей — Me (Q25-Q75 %), качественные переменные — в виде процентов от абсолютного количества пациентов в группах. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, U-критерия Манна — Уитни, критерия χ^2 Пирсона (сравнение частот в независимых группах), критерия Мак-Немара (сравнение частот при повторном анкетировании), метода ранговой корреляции Спирмена в программе Statistica 13.5.0.17.

Результаты и обсуждение

Лабораторные данные в рамках первого этапа исследования приведены в *таблице 2*. В тестовой группе показатели креатинина выше, чем в контрольной, тем не менее они не выходят за границы нормальных значений. По показателям гемограммы разницы между группами не обнаружено.

Таблица 3. Данные анкетирования пациентов с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19 для выявления постковидного синдрома

Параметр	Тестовая группа, n=138	Контрольная группа, n=87	p
Первичное анкетирование			
Усталость, мышечные боли, дисавтономия, когнитивные нарушения, %	63,0	64,4	0,841
Снижение качества жизни и работоспособности, %	59,4	56,3	0,558
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	56,5	49,4	0,115
Суставные боли, %	55,1	49,4	0,409
Потеря вкуса, обоняния, %	50,7	42,5	0,707
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	48,6	46,0	0,707
Выпадение волос, кожная сыпь, %	42,0	32,2	0,139
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	14,5	12,6	0,695
Повышение температуры, %	13,8	14,9	0,806
Повторное анкетирование			
Усталость, мышечные боли, дисавтономия, когнитивные нарушения, %	42,8	44,8	0,760
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	23,2	14,9	0,132
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	18,1	21,8	0,493
Выпадение волос, кожная сыпь, %	8,0	11,5	0,376
Снижение качества жизни и работоспособности, %	7,2	9,2	0,600
Суставные боли, %	6,5	4,6	0,547
Потеря вкуса, обоняния, %	5,1	2,3	0,301
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	0,0	0,0	-
Повышение температуры, %	0,0	0,0	-

Примечание: p — уровень значимости различия

Показатели первичного анкетирования (на 1-м этапе исследования) и повторного анкетирования (на 2-м этапе исследования), а также сравнительный анализ частот встречаемости субъективных симптомов постковидного синдрома у пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР представлены в *таблице 3*. Наиболее частыми проявлениями при первичном анкетировании (в среднем через 12 мес. после перенесенного COVID-19) в обеих группах оказались симптомы астенического и респираторного кластеров, а также снижение качества жизни и суставной синдром. Кроме того, практически половина респондентов тестовой группы отмечала anosmiю и agevziю, а респондентов контрольной группы — кардиальный синдром.

Повторное анкетирование (в среднем через 24 мес. после острой фазы НКВИ) выявило схожие тенденции в сохранении проявлений постковидного синдрома: в «пятерку» наиболее распространенных вошли астенический, респираторный, кардиальный синдром, кожные симптомы и снижение качества жизни.

Table 3. Survey data of patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) COVID-19 to identify post-COVID syndrome

Parameter	Test group, n=138	Control group, n=87	p
Primary survey			
Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit, %	63,0	64,4	0,841
Decreased quality of life and performance, %	59,4	56,3	0,558
Shortness of breath, exercise intolerance, cough, %	56,5	49,4	0,115
Joint pain, %	55,1	49,4	0,409
Anosmia, ageusia, %	50,7	42,5	0,707
Chest pain, tachycardia, leg swelling, %	48,6	46,0	0,707
Hair loss, skin rash, %	42,0	32,2	0,139
Diabetes mellitus: newly diagnosed, unstable hyperglycemia, %	14,5	12,6	0,695
Temperature increase, %	13,8	14,9	0,806
Repeated survey			
Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit, %	42,8	44,8	0,760
Chest pain, tachycardia, leg swelling, %	23,2	14,9	0,132
Shortness of breath, exercise intolerance, cough, %	18,1	21,8	0,493
Hair loss, skin rash, %	8,0	11,5	0,376
Decreased quality of life and performance, %	7,2	9,2	0,600
Joint pain, %	6,5	4,6	0,547
Anosmia, ageusia, %	5,1	2,3	0,301
Diabetes mellitus: newly diagnosed, unstable hyperglycemia, %	0,0	0,0	-
Temperature increase, %	0,0	0,0	-

Note: p — level of significance of difference

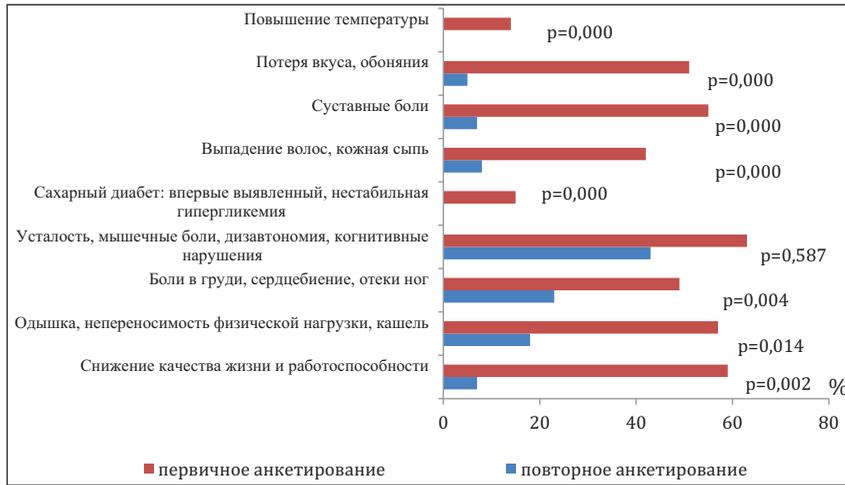


Рисунок 1. Динамика симптомов постковидного синдрома при лабораторно подтвержденной (тестовая группа) перенесенной инфекции SARS-CoV-2

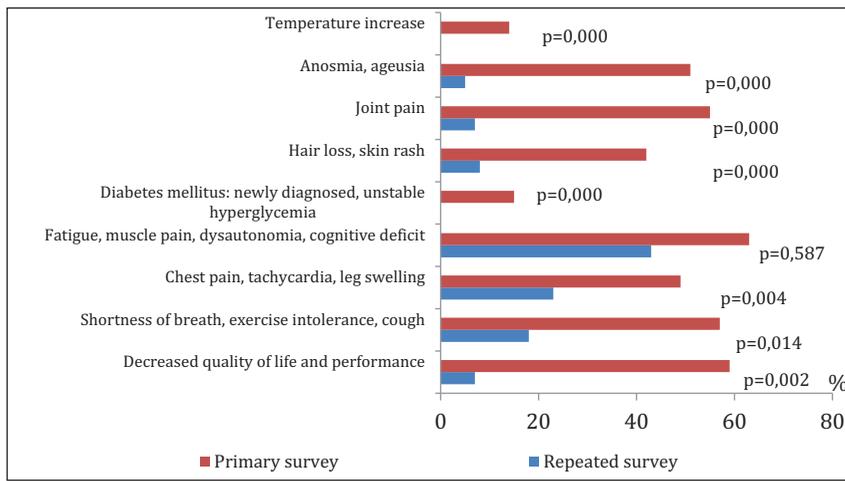


Figure 1. Dynamics of symptoms of post-Covid syndrome in laboratory-confirmed (test group) SARS-CoV-2 infection

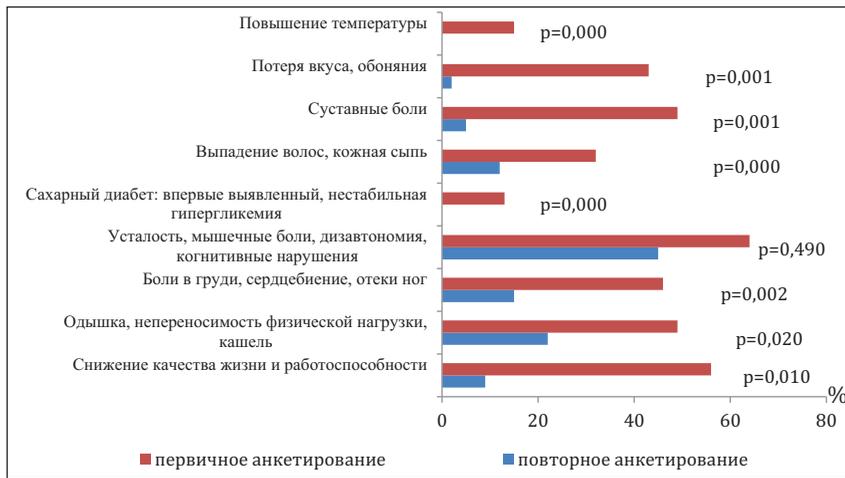


Рисунок 2. Динамика симптомов постковидного синдрома при лабораторно не подтвержденной (контрольная группа) перенесенной инфекции SARS-CoV-2

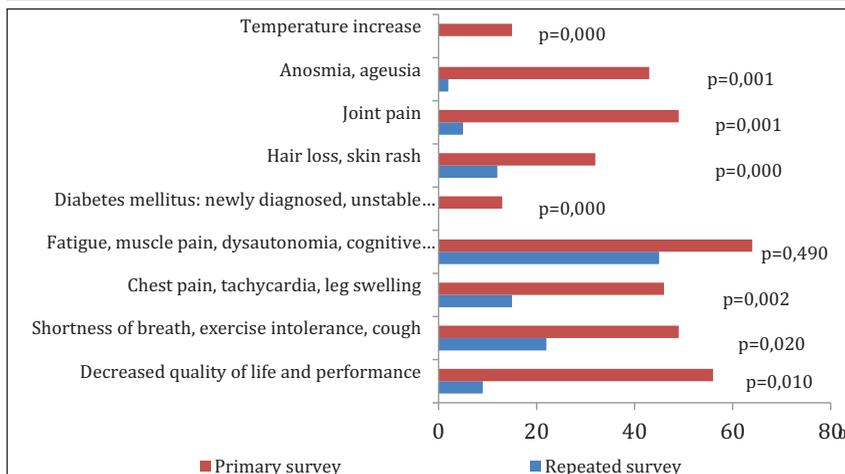


Figure 2. Dynamics of symptoms of post-Covid syndrome in laboratory-unconfirmed (control group) SARS-CoV-2 infection

Тем не менее наблюдалось смещение «акцентов» внутри набора симптомов: второе место после астенического синдрома по частоте встречаемости через 2 года после НКВИ в тестовой группе заняли кардиальные, а в контрольной — респираторные проявления. Следует также отметить, что снижение качества жизни из доминирующего симптома в течение первого года после острой фазы COVID-19 (2-е место по частоте после физической и умственной астении), через 2 года сместилось на 5-е место; а суставной синдром уступил позицию кожным проявлениям в обеих группах.

Динамика субъективных проявлений постковидного синдрома в течение года представлена на рисун-

ках 1 и 2. В тестовой и контрольной группах значительно снизилась частота всех симптомов (вплоть до исчезновения повышения температуры и гипергликемии), кроме физической и умственной астении. В когорте обследованных в целом наблюдалась подобная динамика симптомов.

Наиболее значимые достоверные взаимосвязи проявлений постковидного синдрома с изучаемыми факторами приведены в *таблице 4*. Обращает внимание то, что на существование симптомов через 1 год после острой фазы COVID-19 оказывают наибольшее влияние принадлежность к женскому полу в тестовой группе, тяжесть перенесенной НКВИ и показатели Д-димера в обеих группах.

Таблица 4. Корреляционный анализ проявлений постковидного синдрома у пациентов с лабораторно подтвержденной (тестовая группа) и не подтвержденной (контрольная группа) перенесенной инфекцией SARS-CoV-2

Показатель	Коэффициенты корреляции в тестовой группе/контрольной группе, $r, p < 0,05$						
	Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения	Снижение качества жизни и работоспособности	Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель	Суставные боли	Боли в груди, сердцебиение, отеки ног	Потеря вкуса, обоняния	Выпадение волос, кожная сыпь
Пол	0,379/-	0,374/-	0,231/-	0,289/-	0,296/-	0,281/-	0,309/ 0,230
Возраст	0,402/ 0,223	-	-	-	0,208/ 0,235	-0,237	-
Степень тяжести COVID-19	-0,329	0,285/ 0,349	-0,406	0,187/ 0,425	0,182/ 0,311	-0,265	0,288 /0,226
Тромбоциты	-/-0,370 -0,403/-	-	-/-0,347	-	-/-0,322	-	-
АЛТ, АСТ, ЛДГ	0,216/-	-0,229 0,249/-	-0,258	-0,298	-0,220 0,244/-	-	-0,222
Холестерин, ЛПНП	-0,224	0,257/-	0,188/-	0,212/-	-	-	-
Д-димер	0,244/-	-	0,308/0,315	-	-0,328	-	-0,328

Примечание: красным цветом выделены коэффициенты корреляции, выявленные на 2-м этапе исследования

Table 4. Correlation analysis of manifestations of post-COVID syndrome in patients with laboratory confirmed (test group) and unconfirmed (control group) SARS-CoV-2 infection

Parameter	Correlation coefficients in the test group/control group, $r, p < 0,05$						
	Fatigue, muscle pain, dysautonomia, cognitive deficit	Decreased quality of life and performance	Shortness of breath, exercise intolerance, cough	Joint pain	Chest pain, tachycardia, leg swelling	Anosmia, ageusia	Hair loss, skin rash
Gender	0,379/-	0,374/-	0,231/-	0,289/-	0,296/-	0,281/-	0,309/ 0,230
Age	0,402/ 0,223	-	-	-	0,208/ 0,235	-0,237	-
Severity of COVID-19	-0,329	0,285/ 0,349	-0,406	0,187/ 0,425	0,182/ 0,311	-0,265	0,288 /0,226
Platelets	-/-0,370 -0,403/-	-	-/-0,347	-	-/-0,322	-	-
Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Lactate dehydrogenase	0,216/-	-0,229 0,249/-	-0,258	-0,298	-0,220 0,244/-	-	-0,222
Cholesterol, β -lipoproteins	-0,224	0,257/-	0,188/-	0,212/-	-	-	-
D-dimer	0,244/-	-	0,308/0,315	-	-0,328	-	-0,328

Note: correlation coefficients identified at the 2nd stage of the study are highlighted in red

Через 2 года на пролонгацию симптомов влияет возраст (на астенический, кардиальный синдромы в обеих группах, на агевзию и аносмию в контрольной группе). В течение двух лет наблюдения сохраняют влияние на субъективные проявления постковидного синдрома уровни тромбоцитов, ферментов печени и липидов крови. Более низкие значения тромбоцитов в контрольной группе ассоциированы с астеническим и респираторным синдромами в течение 1-го года, с кардиальным синдромом через 2 года после острой фазы, в тестовой группе — с астенией, сохраняющейся в течение двух лет. Показатели печеночного цитолиза взаимосвязаны с основными симптомами в течение 1-го года в контрольной группе, 2-го года — в тестовой группе, наибольшее влияние они оказывают на качество жизни и кардиальный синдром. Уровни общего холестерина и ЛПНП взаимосвязаны с качеством жизни, респираторным и суставным синдромами в тестовой группе и с астеническим синдромом — в контрольной (через 2 года после НКВИ).

В целом результаты нашего исследования не противоречат литературным источникам, однако имеются некоторые уточнения и дополнения. В течение первого года после острой фазы НКВИ в доступных обзорах указывается следующая частота наиболее распространенных проявлений постковидного синдрома: физическая и умственная астения встречается в 46-67 %, потеря вкуса и обоняния — в 27-41 %, респираторные симптомы — в 15-37 %, кардиальные симптомы в — 31 % [6, 10, 11], боли в суставах — в 39 % [5]. У обследованных нами пациентов частота симптомов оказалась несколько выше указанной и не зависела от результатов ПЦР на SARS-CoV-2. Высокая распространенность постковидного синдрома обусловила значительное снижение качества жизни и работоспособности в течение года после перенесенной НКВИ более чем у половины пациентов.

В течение второго года после острой фазы COVID-19 значительно снизилась частота всех субъективных симптомов, кроме физической и умственной астении, которую можно считать самым пролонгированным проявлением постковидного синдрома. Уменьшение интенсивности проявлений, а также адаптация к своему состоянию с течением времени обусловили социализацию пациентов, перенесших НКВИ, что объясняет снижение количества пациентов, отметивших снижение качества жизни и работоспособности в 6-7 раз. К сожалению, количество исследований с максимальным периодом наблюдения за пациентами после COVID-19 20-24 мес. ограничено, тем не менее, они также указывают на затяжные признаки усталости и когнитивных нарушений [3, 6]. К пролонгированным постковидным симптомам следует также отнести кардиальные, респираторные кластеры и проявления со стороны кожи и ее придатков. Последние уступают по частоте суставному синдрому в течение первого года после выздоровления, однако персистируют более длительно. Долгосрочные проявления НКВИ исследователи связывают с задержкой иммунного клиренса антигена SARS-CoV-2 или с большой вирусной нагрузкой во время острого COVID-19 [14]. Последнее вызывает сомнения, поскольку в нашем исследовании

не обнаружено различия в проявлениях постковидного синдрома у пациентов с лабораторно доказанной и не подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Отрицательные же результаты ПЦР в острой фазе могут быть обусловлены не только несовершенством тест-систем, но и низкой вирусной нагрузкой.

В литературе есть указания на то, что продолжительность субъективных проявлений постковидного синдрома составляет 7-12 мес. среди госпитализированных и 4 мес. у негоспитализированных пациентов, что доказывает связь персистенции симптомов с тяжестью острой фазы [4]. В настоящем исследовании также выявлена связь постковидного синдрома с тяжестью перенесенной НКВИ в обеих группах. С другой стороны, тяжесть острой фазы имеет значение только для количества проявлений постковидного синдрома в течение первого года, чем, вероятно, объясняются разногласия в результатах исследований: некоторые из них утверждают, что степень тяжести не имеет значения для пролонгированного COVID-19 [9, 10].

Женский пол, указанный многими авторами как фактор риска постковидного синдрома [2, 4, 7, 9], по нашим данным, является таковым только в течение первого года после острой инфекции; на втором году персистенция симптомов (в частности, астении, кардиальных проявлений, аносмии, агевзии) связана с возрастом, что может объясняться замедлением реконвалесценции и адаптации у пациентов старшей возрастной группы.

Следует отметить, что через 12 мес. после перенесенной НКВИ происходит нормализация гемограммы, показателей биохимии крови, уровня Д-димера, независимо от исходных показателей в острой фазе и лабораторного подтверждения НКВИ. Однако на персистенцию постковидного синдрома оказывает влияние уровень тромбоцитов (отрицательный коэффициент корреляции), ЛДГ, АСТ, АЛТ, холестерина и ЛПНП, Д-димера (положительные коэффициенты корреляции), причем последний влияет на наличие субъективных симптомов только в течение первого года после перенесенной НКВИ, остальные параметры — в течение двух лет. Перечисленные показатели имеют смысл контролировать в течение нескольких лет для оценки долгосрочного остаточного повреждения органов (легких, сердца, центральной нервной системы, периферической нервной системы), поскольку, например, доказано, что риск сердечно-сосудистых событий увеличивается даже через 1 год после острого заболевания, независимо от длительных симптомов COVID-19 [15].

В настоящее время проводятся многоцентровые когортные исследования, направленные на оценку состояния выздоровевших после НКВИ [2], которые дополняют данные о продолжительности и проявлениях постковидного синдрома, стандартизируют методы исследования и определяют подходы к ведению пациентов.

Выводы

1. Частота проявлений постковидного синдрома не зависит от результатов ПЦР в острой фазе инфекции SARS-CoV-2.

2. Симптомы постковидного синдрома персистируют не менее двух лет; на протяжении всего периода наблюдения основными проявлениями являются: астения, кардиальный и респираторный кластеры, снижение качества жизни, суставной синдром (последний после первого года уступил кожным проявлениям).

3. Умственная и физическая астения — самое долгосрочное проявление постковидного синдрома, распространенность не уменьшается спустя 2 года после острой фазы, сохраняется практически у половины пациентов.

4. Распространенность основных проявлений постковидного синдрома (кардиальных и респираторных) через 2 года после COVID-19 снижается в 2-3 раза; нарушение качества жизни встречается реже в 6-7 раз.

5. Факторами риска постковидного синдрома являются тяжесть острой НКВИ и женский пол в течение первого года, затем — возраст пациентов.

6. Д-димер связан с субъективными проявлениями постковидного синдрома до 1 года после острой фазы, в течение 2 и более лет наблюдения требуется контроль ферментов печеночного цитолиза, липидного спектра, тромбоцитов.

Вклад авторов:

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

Агафонова Т.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Еловикина Н.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2903-1551>): разработка концепции и дизайна, написание рукописи, утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Бронникова О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5583-2335>): сбор, анализ данных, утверждение для публикации, ответственность за все аспекты работы

Author Contribution:

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

Agafonova T.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>): concept and design development, data analysis and interpretation, rationale and writing of the manuscript, final approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Elovikova N.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2903-1551>): concept and design development, manuscript writing, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Bronnikova O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5583-2335>): collection, data analysis, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Golyadinets D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6194-2274>): collection, data analysis, approval for publication, responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

- NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19; Published: 18 December 2020 Last updated: 25 January 2024. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (date of the application: 26.01.2024)
- Varisco B., Bai F., Benedittis S. EuCARE-POSTCOVID Study: a multicentre cohort study on long-term post-COVID-19 manifestations. *BMC Infect Dis.* 2023; 23(1): 684. doi: 10.1186/s12879-023-08595-0
- Nalbandian A., Desai A., Wan E. et al. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2023; 74: 55-64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635
- Hanson S.W., Abbafati C., Aerts J.G. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 *JAMA.* 2022; 328(16): 1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931
- Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г. и др. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021; 14(6): 94-104. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
- Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasil'yeva A.G. et al. Post-COVID syndrome: multisystem "deficiencies". *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021; 14(6): 94-104. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104 [In Russian]
- Tajer C., Martínez M.J., Mariani J. et al. Post COVID-19 syndrome. Severity and evolution in 4673 health care workers. *Medicina (B Aires).* 2023; 83(5): 669-682. PMID: 37870325
- Staffolani S., Iencinella V., Cimatti M. et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med.* 2022; 30(1): 22-29. doi: 10.53854/liim-3001-3
- Shin J.Y. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases.* 2021; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
- Morioka S., Tsuzuki S., T Maruki et al. Epidemiology of post-COVID conditions beyond 1 year: a cross-sectional study. *Public Health.* 2023; 216:39-44. doi: 10.1016/j.puhe.2023.01.008
- Tamasi J., Kalabay L. Monitoring the development of post-COVID-19 syndrome. *Orvosi hetilap.* 2022; 163(9): 335-342. doi: 10.1556/650.2022.32432
- Гуляев П.В., Реснянская С.В., Старовская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2022; (2): 107-128. doi: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128
- Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Starovskaya I.V. Identification of post-covid syndrome in patients who have undergone a new coronavirus infection. *Modern problems of public health and medical statistics.* 2022; (2): 107. doi: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128 [In Russian]
- Lippi G., Mullier F., Favalaro E.J. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2022;14; 61(5): 841-850. doi: 10.1515/cclm-2022-0633
- Николаев Н.А., Драпкина О.М., Ливзан М.А. Исследование «МАРКИЗ»: скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(12): 190-200. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3484
- Nikolaev N.A., Drapkina O.M., Livzan M.A. The MARKIZ study: screening for post-COVID syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for non-communicable diseases. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022; 21(12): 190-200. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3484 [In Russian]
- Antar A.A. R, Tong Yu., Demko Z. O et al. Long COVID brain fog and muscle pain are associated with longer time to clearance of SARS-CoV-2 RNA from the upper respiratory tract during acute infection. *Front Immunol.* 2023; 14: 1147549. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147549
- Pink I., Welte T. Frequency, spectrum and risk factors of long COVID. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63(8): 813-818. doi: 10.1007/s00108-022-01370-4



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-116-123

УДК 616.61-002.2-07-053.9

EDN: MOMXRZ

**Е.В. Ефремова*¹, А.М. Шутов¹, Т.С. Кузнецова²**¹ — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия² — ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

ВКЛАД ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК В РАСЧЕТНУЮ СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

E.V. Efremova*¹, A.M. Shutov¹, T.S. Kuznetsova²¹ — Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia² — Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Chronic kidney disease in older patients: the contribution of kidney pathology to the estimated glomerular filtration

Резюме

Цель — оценить значение вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации и его прогностическое значение у пациентов пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** Обследовано 472 пациента (241 женщина и 231 мужчина, средний возраст 69,6±7,3 лет) со стабильной сердечно-сосудистой патологией пожилого и старческого возраста. ХБП наблюдалась у 302 (63,9 %) пациентов пожилого и старческого возраста. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли, используя уравнение СКД-EPI (модификация 2011). Вклад патологии почек (ВПП) в рСКФ рассчитывали по разнице между «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-EPI, 2011 на основании «реального» креатинина сыворотки) и прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ (патент № RU 2723748 С1). Срок наблюдения составил 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивалась общая смертность. **Результаты.** ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста составил 26,3 (14,9;35,7) %, увеличиваясь с тяжестью ХБП. ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не различался в зависимости от пола и возраста ($p > 0,05$). Модифицированный индекс коморбидности Чарлсон был более высоким у пациентов с ХБП с ВПП в рСКФ более 43,3 % по сравнению с пациентами с ВПП в рСКФ менее 43,3 ($p=0,004$). ВПП в рСКФ более 43,3% ассоциировался с риском смерти в течение года у пациентов с ХБП (ОР 4,7; 95% ДИ 1,99–10,9; $p<0,0001$). При оценке прогностического значения ВПП в рСКФ независимо от наличия ХБП установлено, что увеличение ВПП в рСКФ более 17,9% ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; $p=0,004$). **Заключение.** ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и стабильной сердечно-сосудистой коморбидностью увеличивается с тяжестью ХБП и не зависит от пола и возраста. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией ВПП в рСКФ имеет прогностические преимущества при оценке годовой летальности по сравнению с оценкой рСКФ по формуле СКД EPI (2011).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вклад патологии почек, пациенты пожилого и старческого возраста

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 22.01.2024 г.

Принята к публикации 14.03.2024 г

Для цитирования: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Кузнецова Т.С. ВКЛАД ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК В РАСЧЕТНУЮ СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 116-123. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-116-123. EDN: MOMXRZ

*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena_1953@mail.ru

*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena_1953@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>

Abstract

The purpose of the study was to assess the contribution of kidney pathology to the estimated glomerular filtration rate and its prognostic value in elderly and senile patients. **Materials and methods.** 472 elderly and senile age patients (241 women and 231 men, mean age 69.6±7.3 years) with stable cardiovascular diseases were examined. CKD was observed in 302 (63.9%) elderly and senile patients. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the CKD-EPI equation (modified 2011). The contribution of kidney pathology (CKP) to eGFR was calculated by the difference between the "real" eGFR (calculated using the CKD-EPI, 2011 formula based on the "real" serum creatinine) and the predicted eGFR for a given age and sex (patent No. RU 2723748 C1). The follow-up period was 12 months. The primary endpoint was overall mortality. **Results.** The CKP in eGFR in elderly and senile patients was 26.3 (14.9;35.7) %, increasing with the severity of CKD. The CKP in eGFR in elderly and senile patients with CKD did not differ depending on gender and age ($p>0.05$). The modified Charlson comorbidity index was higher in patients with CKD with CKP in eGFR more than 43.3 % compared to patients with The CKP in eGFR less than 43.3 ($p = 0.004$). The CKP in eGFR more than 43.3 % was associated with a 1-year risk of death in patients with CKD (OR 4.7; 95 % CI 1.99–10.9; $p<0.0001$). When assessing the prognostic value of CKP in eGFR, regardless of the CKD it was found that an increase CKP in eGFR more than 17.9 % was associated with a 1-year risk of death in elderly and senile patients with stable cardiovascular diseases (OR 2.47; 95 % CI 1.31–4.67; $p=0.004$). **Conclusion.** The CKP in eGFR in elderly and senile patients with CKD and stable cardiovascular comorbidity increases with the severity of CKD and does not depend on gender and age. In elderly and senile patients with stable cardiovascular diseases, the CKP in eGFR has prognostic advantages when assessing annual mortality compared to eGFR assessment using the CKD EPI formula (2011).

Key words: chronic kidney disease, contribution of kidney pathology, elderly and senile patients

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.01.2022

Accepted for publication on 14.03.2024

For citation: Efremova E.V., Shutov A.M., Kuznetsova T.S. The contribution of kidney pathology to the estimated glomerular filtration rate in older age group patients. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 116-123. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-116-123. EDN: MOMXRZ

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование АД — артериальное давление, ВПП — вклад патологии почек, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИК — индекс коморбидности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

Основными причинами хронической болезни остаются артериальная гипертензия и сахарный диабет [1, 2]. Возраст является независимым немодифицируемым фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), при этом, хроническую болезнь почек расценивают как состояние преждевременного старения [3,4]. У пациентов пожилого и старческого возраста ХБП не всегда диагностируется своевременно и часто расценивается как возрастные изменения функции почек [5]. Некоторые авторы предлагают ввести понятие «возрастное снижение функции почек», чтобы не усугублять распространенность ХБП у пожилых пациентов [6]. В тоже время, несмотря на возрастные изменения, снижение скорости клубочковой фильтрации не является обязательным в здоровой популяции [7].

Необходимо учитывать разное значение возрастного фактора: у молодых пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² наблюдается более высокий риск развития терминальной почечной недостаточности; напротив, у 85-летних пациентов, независимо от значения рСКФ, риск смерти превышает риск развития терминальной ХБП [8]. Обращает внимание, что у пожилых пациентов ХБП чаще диагностируется по изолированному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации, чем по альбуминурии [9,10]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации не позволяет определить вклад патологии в рСКФ, так как показатель включает и возрастное снижение функции почек.

Цель исследования: оценить значение вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации и его прогностическое значение у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 472 пациента (241 женщина и 231 мужчина, средний возраст 69,6±7,3 лет) со стабильной сердечно-сосудистой патологией пожилого и старческого возраста. Пожилыми считали пациентов 60 -74 года, старческого возраста– 75-89 лет по критериям Всемирной организации здравоохранения (2012) [11].

Работа представляет собой открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки. Критериями исключения из исследования являлись: острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование); терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, клинически выраженная печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания и/или обострение хронических, психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие проведение исследования, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование.

Срок наблюдения составил 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивалась общая смертность.

ХБП диагностировали согласно Национальным рекомендациям «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (Научное общество нефрологов России, 2012) [12]. При анализе учитывались Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (Ассоциация нефрологов России, 2021) [2].

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли, используя уравнение СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, модификация 2011). Вклад патологии почек (ВПП) в расчетную величину СКФ (рСКФ) рассчитывали по разнице между «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-EPI, 2011 на основании «реального» креатинина сыворотки) и прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ, если бы содержание креатинина в сыворотке крови было 80 мкмоль/л (для женщин) и 100 мкмоль/л (для мужчин) (патент № RU 2723748 С1) формула (1).

$$A (\%) = (B - C) * 100 \% / B, \quad (1)$$

где А — вклад патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации;

В — прогнозируемая («оптимальная») расчетная скорость клубочковой фильтрации;

С — «реальная» расчетная скоростью клубочковой фильтрации

Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными рекомендациями.

Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 302 (63,9%) пациентов пожилого и старческого возраста. Чаще всего наблюдалась ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² — у 277 (91,7%) из 302 пациентов. ХБП диагностирована по изолированному снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² — у 218 (72,2%) пациентов с ХБП. СтрСКФтурные изменения почек наблюдались у 67 (22,2%), альбуминурия/протеинурия — у 62 (20,5%) пациентов с ХБП (n=302). Таким образом, в стрСКФтуре ХБП 1 стадии не было, 2 стадия ХБП диагностирована только у 25 (8,3%) пациентов, 3а стадия наблюдалась у 185 (61,3%), 3б — у 83 (27,5%), 4 стадия — у 9 (2,9%) пациентов пожилого и старческого возраста (n=302).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Table 1. Clinical characteristics of elderly and senile patients with stable cardiovascular diseases

Параметры/ Parameters	n=472
Женщины, n (%) / Women, n (%)	241(51)
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	231(49)
Возраст (M±SD, годы) / Age (M±SD, years)	69,6±7,3
Место жительства:/ Location:	
-городские жители, n (%) / -urban residents, n (%)	415(87,9)
-сельские жители, n (%) / -rural residents, n (%)	57(12,1)
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	55(11,7)
Наследственность по сердечно-сосудистой патологии, n (%) / Heredity for cardiovascular pathology, n (%)	205(43,4)
АГ, n (%) / AH, n (%)	452 (95,8)
ХСН, n (%) / CHF, n (%)	335 (70,1)
ИБС, n (%) / CAD, n (%)	349 (74)
в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / including history of myocardial infarction, n (%)	132 (27,9)
ЧКВ/АКШ в анамнезе, n (%) / History of PCI/CABG, n (%)	54 (11,4)
ФП, n (%) / AF, n (%)	156 (33)
в том числе постоянная форма ФП, n (%) / including permanent AF, n (%)	81 (17,2)
Сахарный диабет 2 типа, n (%) / Diabetes mellitus type 2, n (%)	129 (27,3)
Заболевания периферических артерий, n (%) / Peripheral artery disease, n (%)	70 (14,8)
ОНМК в анамнезе, n (%) / History of stroke, n (%)	60 (12,7)
Некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, пороки сердца), n (%) / Non-coronary heart diseases (cardiomyopathies, heart defects), n (%)	48 (10,2)
Патология опорно-двигательной системы, n (%) / Pathology of the musculoskeletal system, n (%)	275 (58,2)
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	200 (42,4)
Деменция, n (%) / Dementia, n (%)	97 (20,5)
Анемия, n (%) / Anemia, n (%)	92 (19,1)
Патология щитовидной железы, n (%) / Pathology of the thyroid gland, n (%)	73 (15,4)
Первичные заболевания почек (хронические гломерулонефриты, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь), n (%) / Primary kidney diseases (chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis, urolithiasis), n (%)	67 (14,2)
Хронические неспецифические заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), n (%) / Chronic nonspecific lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma), n (%)	47 (9,9)
Язвенная болезнь, n (%) / Peptic ulcer, n (%)	27 (5,7)
Заболевания соединительной ткани, n (%) / Connective tissue diseases, n (%)	19 (4,0)
Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются полная ремиссия >5 лет), n (%) / Malignant tumors without metastases (complete remission >5 years are excluded), n (%)	18 (3,8)
Вирусный гепатит в анамнезе, n (%) / History of viral hepatitis, n (%)	11 (2,3)

Примечания. АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — индекс коморбидности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
Notes. AH — arterial hypertension, CABG — coronary artery bypass grafting, CAD — coronary artery disease, CI — comorbidity index, ACVA — acute cerebrovascular accident, AF — atrial fibrillation, CKD — chronic kidney disease, CHF — chronic heart failure, PCI — percutaneous coronary intervention

При оценке коморбидности рСКФоводствовались Клиническими рекомендациями «Коморбидная патология в клинической практике» [13], использовали модифицированный индекс коморбидности (ИК) Чарлсон (патент № RU 2706975 С1) [10]. Коморбидность расценивали как высокую при ИК более 6 баллов.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «StatSoftStatistica v.10.0.1011.6» (StatSoft, Inc, США) и «MedCalc 11.6» (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Характер распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk's W test). В зависимости от результата анализа данные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо Me (IQR), где Me — медиана, IQR — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Для оценки точности диагностического метода использовался ROC-анализ, для прогнозирования вероятности развития события — логистический регрессионный анализ. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста составил 26,3 (14,9;35,7) %, увеличиваясь с тяжестью ХБП (Рисунок 1).

Учитывая концепцию кардиоренального синдрома (недостаточность одного органа ведет к нарушению функции другого), пациенты с ХБП 2 стадии не анализировались, и отрицательные значения ВПП вероятно связаны с гиперфильтрацией и сохраняющемся функциональном фильтрационном уровне на данной стадии ХБП.

Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не различался в зависимости от пола: 23,1 (17,3;36,1) и 25,6 (12,7;36,7) % для мужчин и женщин, соотв., $p=0,19$. Не выявлено различий ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста 26,3 (16,2;33,7) и 26,4 (11,0;36,7) %, соотв., $p=0,81$ (взаимосвязь ВПП в рСКФ с возрастом пациентов $r=-0,09$, $p=0,13$) (Рисунок 2).

Из 472 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией прогноз был оценен у 405 (85,8%) пациентов. За время наблюдения умерло 47 (11,6%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (38 пациентов с ХБП и 9 пациентов без ХБП). Учитывая отсутствие данных о причине смерти у части пациентов, сердечно-сосудистая смертность не анализировалась.

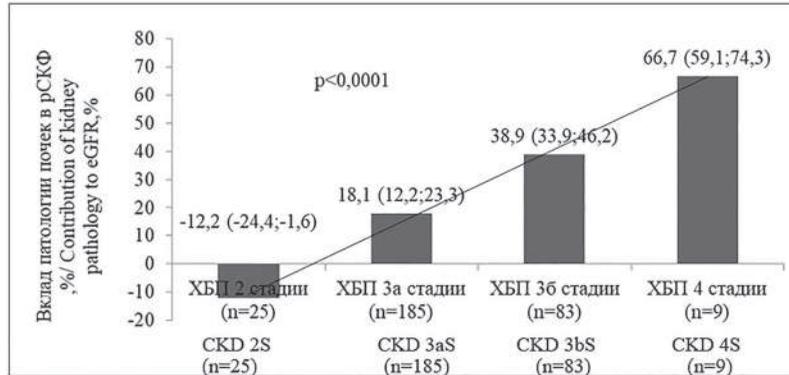


Рисунок 1. Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

Figure 1. Contribution of kidney pathology to eGFR in elderly and senile patients depending on the stage of CKD

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

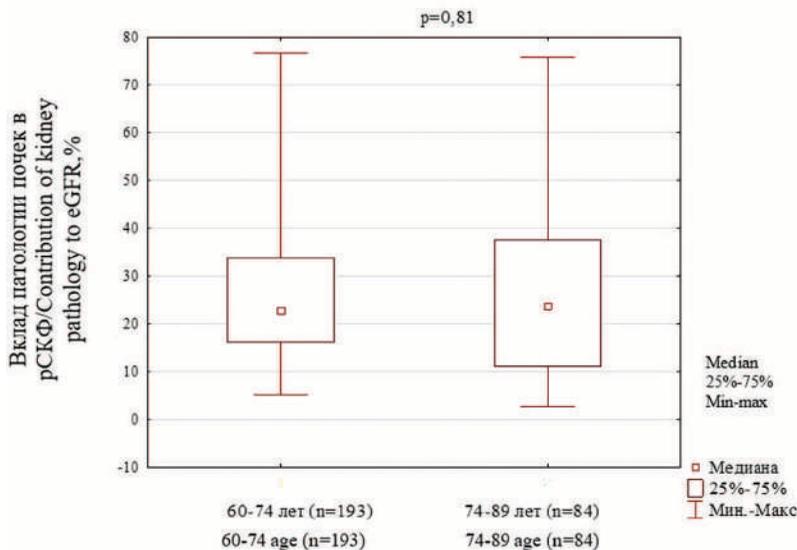


Рисунок 2. Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от возрастной группы

Примечания. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

Figure 2. Contribution of kidney pathology to eGFR in elderly and senile patients depending on age group

Notes eGFR — estimated glomerular filtration rate

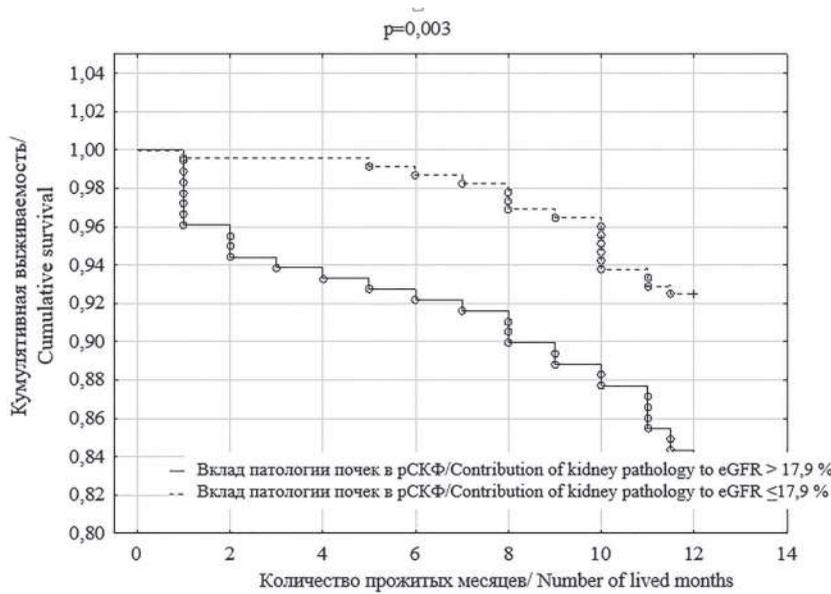


Рисунок 3. Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от вклада патологии почек в рСКФ

Примечания. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

Figure 3. Cumulative survival of elderly and senile patients with stable cardiovascular pathology depending on the contribution of kidney pathology to eGFR

Notes. eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease

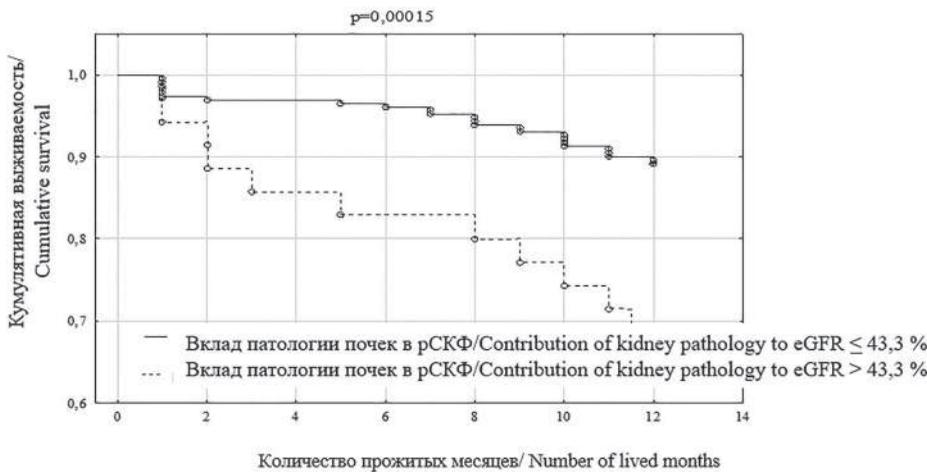


Рисунок 4. Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в зависимости от вклада патологии почек в рСКФ

Примечания. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

Figure 4. Cumulative survival of elderly and senile patients with CKD with eGFR less than 60 ml/min/1.73 m² depending on the contribution of kidney pathology to eGFR

Notes. eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease

Таблица 2. Связь вклада патологии почек в рСКФ более 43,3% и коморбидности у пациентов с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Table 2. Relationship between the contribution of kidney pathology to eGFR more than 43.3% and comorbidity in patients with CKD with eGFR less than 60 ml/min/1.73 m²

Параметры коморбидности / Comorbidity parameters	ОШ/OR	95% ДИ/95% CI	p
Сахарный диабет/Diabetes	1,29	0,59–2,79	0,51
Метаболический синдром/Metabolic syndrome	1,1	0,51–2,42	0,79
Ожирение/Obesity	1,81	0,89–3,68	0,09
Ишемическая болезнь сердца/Coronary artery disease	1,35	0,6–3,04	0,46
Инфаркт миокарда в анамнезе/History of myocardial infarction	1,02	0,49–2,15	0,95
ХСН/CHF	0,74	0,15–3,55	0,70
ОНМК в анамнезе/History of stroke	2,82	1,19–6,66	0,02
Анемия/Anemia	2,81	1,28–6,17	0,009
Фибрилляция предсердий/Atrial fibrillation	2,37	1,07–5,28	0,03

Примечания. ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Notes. CI — confidence interval, ACVA — acute cerebrovascular accident, OR — odds ratio, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease, CHF — chronic heart failure

Таблица 3. Клинические и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в зависимости от вклада патологии почек в рСКФ

Table 3. Clinical and laboratory parameters of elderly and senile patients with CKD with eGFR less than 60 ml/min/1.73 m² depending on the contribution of kidney pathology in eGFR

Параметры Me(IQR)/ Parameters Me(IQR)	Пациенты с вкладом патологии почек в рСКФ более 43,3% / Patients with a contribution of kidney pathology to eGFR of more than 43.3% (n=36)	Пациенты с вкладом патологии почек в рСКФ менее 43,3% / Patients with a contribution of kidney pathology to eGFR of less than 43.3% (n=241)	p
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	30,4 (27;37,9)	29,0 (25,9;32,7)	0,02
Индекс ЖМТ, кг/м ² / Body fat mass index, kg/m ²	11,1 (9,4;17,4)	10,2 (7,9;12,9)	0,02
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test, m	305,5 (295;350)	302,5 (290;380)	0,53
САД, мм рт.ст./ SBP, mmHg	130 (130;142,5)	135(139;144)	0,66
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg.	80 (80;90)	80 (80;90)	0,95
ЧСС, уд. в мин/ Heart rate, beats per minute	76 (71;84)	72,5 (66;83,5)	0,19
Гемоглобин, г/л /Hemoglobin, g/l	122,5(112;148)	135(121;148)	0,08
Эритроциты, *10 ¹² /л / Red blood cells, 10 ¹² /л	4,5 (3,9;4,9)	4,5 (4;4,8)	0,82
Лейкоциты, *10 ⁹ /л/Leukocytes*10 ⁹ /л	8,4 (6,4;11,8)	6,8 (5,5;8,2)	0,005
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л / Neutrophils, *10 ⁹ /л	5,7 (4,4;8,4)	4,1 (3,3;5,3)	0,003
Лимфоциты, *10 ⁹ /л /Lymphocytes, *10 ⁹ /л	1,7 (1,4;2,2)	1,8 (1,4;2,2)	0,72
Моноциты, *10 ⁹ /л /Monocytes, *10 ⁹ /л	0,4 (0,3;0,6)	0,4 (0,2;0,6)	0,77
Эозинофилы, *10 ⁹ /л / Eosinophils , *10 ⁹ /л	0,09 (0;0,22)	0,07 (0;0,15)	0,59
N/L ratio	3,2 (2,3;5,3)	2,3 (1,7;3,4)	0,008
Eo/Leu ratio	0,03 (0;0,22)	0,02 (0,01;0,07)	0,24
M/L ratio	0,29 (0,17;0,4)	0,24 (0,15;0,35)	0,46
Тромбоциты, *10 ⁹ /л /Platelets, * 10 ⁹ /л	224 (178;269)	219 (189;268)	0,68
СОЭ, мм/ч /ESR, mm/h	18,5 (11;36,5)	12 (6;22)	0,01
Глюкоза крови, ммоль/л/ Blood glucose, mmol/l	6,3 (5,4;6,9)	5,9 (5,2;7)	0,56
Общий белок, г/л / Total protein, g/l /Total cholesterol, mmol/l	68,4(62,8;71;6)	69,8(64,7;74;4)	0,08
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l /	4,7(3,6;5,7)	4,9(3,9;5,8)	0,05
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,34(0,95;1,49)	1,19(0,87;1,78)	0,82
Натрий, ммоль/л /Sodium, mmol/l	140,5 (137;143,5)	142 (139;144)	0,15
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,9 (4,4;5,7)	4,5 (4,1;4,9)	0,004
Фибриноген, г/л /Fibrinogen, g/l	3,5 (3;4,8)	3,3 (2,7;4,0)	0,16

Примечания. ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖМТ — жировая масса тела, САД — систолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений. N/L ratio — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, Eo/Leu ratio — отношение эозинофилов к лейкоцитам, M/L ratio — отношение моноцитов к лимфоцитам

Notes. DBP — diastolic blood pressure, BMI — body fat mass, SBP — systolic blood pressure, ESR — erythrocyte sedimentation rate, eGFR — estimated glomerular filtration rate, CKD — chronic kidney disease, HR — heart rate. N/L ratio — ratio of neutrophils to lymphocytes, Eo/Leu ratio — ratio of eosinophils to leukocytes, M/L ratio — ratio of monocytes to lymphocytes

При проведении логистического регрессионного анализа, установлено, что наличие ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией ассоциировано со значимым риском смерти в течение года (ОР 2,37; 95 % ДИ 1,11–5,09; p=0,017).

При оценке прогностического значения ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в целом, независимо от наличия ХБП, установлено, что увеличение ВПП в рСКФ более 17,9% ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосуди-

стой патологией (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,31–4,67; p=0,004) (Рисунок 3).

Вклад патологии почек в расчетную величину СКФ более 43,3% ассоциировался с риском смерти в течение года в группе пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (ОР 4,7; 95 % ДИ 1,99–10,9; p < 0,0001). Анализ выживаемости пациентов представлен на Рисунке 4.

Увеличение ВПП в рСКФ более 43,3% было ассоциировано с наличием анемии (ОШ 2,81; 95 % ДИ 1,28–6,17; p=0,009), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,19–6,66; p=0,02), фибрилляцией предсердий (ОШ 2,37; 95 % ДИ 1,07–5,28; p=0,03) (Таблица 2).

Модифицированный индекс коморбидности Чарлсон был более высоким у пациентов с ХБП с ВПП в рСКФ более 43,3 % по сравнению с пациентами с ВПП в рСКФ менее 43,3 %: 8 (6;9) и 7 (6;8), соотв., $p=0,004$.

Клинические и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от ВПП в рСКФ представлены в Таблице 3.

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с ВПП в рСКФ более 43,3 % по сравнению с пациентами с ВПП в рСКФ менее 43,3 % отмечался более высокий индекс массы тела ($p=0,02$). Также обращает внимание более высокий уровень лейкоцитов ($p=0,005$), нейтрофилов ($p=0,003$) и отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p=0,008$) у пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста с ВПП более 43,3 %. Кроме того, у пациентов с ХБП и ВПП в рСКФ более 43,3 % уровень калия сыворотки крови был выше по сравнению с пациентами с ХБП с меньшим ВПП в рСКФ: 4,9 (4,4;5,7) и 4,5 (4,1;4,9) ммоль/л, соотв., $p=0,004$.

Обсуждение

Нарушение функции почек, сопровождающее старение, представляет собой серьезную проблему: у лиц старше 40 лет снижение СКФ составляет более 1 мл/мин/1,73 м² [4, 14]. Возрастное снижение СКФ связано с гломерулосклерозом, атрофией канальцев и уменьшением активности коркового слоя и размеров почек [15-17]. Возрастные изменения функции канальцев приводят к нарушению реабсорбции натрия, что является фактором риска быстрого обезвоживания у пожилых; снижению выведения калия, обусловливающему, наряду с применением лекарственных препаратов, развитие гиперкалиемии; нарушению концентрационной способности почек, приводящему к никтурии [18].

У пациентов старшей возрастной группы снижение функции почек ассоциируется с почти двукратным увеличением распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [19]. Помимо оценки рСКФ при ведении пожилых пациентов необходимо учитывать геронтологический статус (старческая астения, когнитивные нарушения, способность к самообслуживанию) и наличие коморбидности [20, 21].

Использование расчетных формул для оценки СКФ у пациентов с ХБП пожилого возраста имеет ряд ограничений. Формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) не обладают достаточной точностью и недооценивают тяжесть ХБП в данной когорте пациентов [22]. Использование формулы Кокрофта — Голта также не является точной у пожилых пациентов, в первую очередь, за счет использования массы тела в расчете: у лиц старшей возрастной группы снижается тощая масса тела, что обусловлено коморбидностью, старческой астенией и недостатком питания. При валидации расчетных формул доля пожилых пациентов старше 70 лет была недостаточной.

Так, для формулы MDRD средний возраст популяции составлял $50,6 \pm 12,7$ года, для формулы Кокрофта — Голта — доля пациентов старше 70 лет составила только 23 % [23, 24]. Также следует принимать во внимание большой процент пациентов с сахарным диабетом среди лиц пожилого и старческого возраста с ХБП, для которых уже на начальных этапах диабетической нефропатии характерна гиперфльтрация [25].

Учитывая сложность и неоднозначность подхода к пациентам старшей возрастной группы при диагностике ХБП, Европейская Почечная Ассоциация — Европейская Ассоциация Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) и Европейский Союз Обществ Гериатрической Медицины (European Union Geriatric Medicine Society — EUGMS) разработали Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3б и выше [26]. Предлагается использование формулы CKD-EPI_{cr-cys} как наиболее приемлемой альтернативы прямому измерению почечной функции у пожилых пациентов (2С — слабая рекомендация с низким уровнем доказательности) [26].

Таким образом, для скрининга пациентов старшей возрастной группы рекомендуется формула CKD-EPI_{cr-cys}, так же как для определения лечебной тактики. Однако и в этом случае остается неясным какой реальный вклад патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации. Предлагаемый способ определения ВВП позволяет лучше прогнозировать риск летального исхода у пациентов с ХБП старшей возрастной группы с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Заключение

Вклад патологии почек в расчетную величину СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и стабильной сердечно-сосудистой коморбидностью увеличивается с тяжестью ХБП и не зависит от пола и возраста. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией вклад патологии почек в расчетную величину СКФ более 17,9 % имеет прогностические преимущества при оценке годовой летальности по сравнению с оценкой рСКФ по формуле CKD EPI (модификация 2011) (ОР 2,47; 95 % ДИ 1,31–4,67; $p=0,004$).

Вклад авторов:

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

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Шутов А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>): разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Кузнецова Т.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5340-7341>): обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Author Contribution:

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

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Shutov A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>): development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Kuznetsova T.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5340-7341>): review of publications on the topic of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы / References:

- Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3(1): 1–150, 2013.
- Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». 2021; 233 с. Association of Nephrologists. Clinical guidelines "Chronic kidney disease". 2021; 233 p. [In Russian]
- Falodia J., Singla M.K. CKD epidemiology and risk factors. *Clin Queries Nephrol*. 2012; 1(4): 249–252. doi: 10.1016/j.cqn.2012.09.004
- Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(10): 2838–2844. doi: 10.1681/ASN.2017040421.
- De Boer I.N. Chronic kidney disease—a challenge for all ages. *JAMA*. 2012. 308 (22): 2401–2. doi: 10.1001/jama.2012.30761
- Winearls C.G., Glasscock R.J. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract*. 2011; 119 (Suppl 1): 2–4. doi: 10.1159/000328013
- Levey A.S., Becker C., Inker L.A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(8): 837–846. doi: 10.1001/jama.2015.0602
- O'Hare A.M., Choi A.I., Bertenthal D., et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(10): 2758–65. doi: 10.1681/ASN.2007040422
- Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Распространенность и структура хронической болезни почек в г. Москве по данным Московского городского регистра. *Нефрология и диализ*. 2011; 13(3): 361–363. Tomilina N.A., Bikbov B.T. Prevalence and structure of chronic kidney disease in Moscow according to the Moscow City Register. *Nephrology and dialysis*. 2011; 13(3): 361–363 [In Russian]
- Ефремова Е.В., Шутов А.М., Ефремов И.М. и др. Использование модифицированного индекса коморбидности Чарлсон для прогноза риска смерти у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста. *Нефрология и диализ*. 2022; 24(2): 349–356. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-349-356
- Ефремова Е.В., Шутов А.М., Ефремов И.М., et al. Using the modified Charlson comorbidity index to predict the risk of death in elderly and senile patients with chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24(2): 349–356. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-349-356. [In Russian]
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1: 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines «Senile asthenia». *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 1: 11–46. doi: 10.37586 / 2686-8636-1-2020- 11-46 [In Russian]
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
- Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention, and treatment approaches. *Nephrology*. 2012; 16 (1): 89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 [In Russian]
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(1): 5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1- 5-66.
- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. doi: 10.15829 / 1728-8800-2019-1-5-66. [In Russian]
- Epstein, M. Aging and the kidney *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(8):1106–22. doi: 10.1681/ASN.V781106
- Silva F.G. The aging kidney: A review—part I. *Int Urol Nephrol*. 2005. 37(1):185–205. doi: 10.1007/s11255-004-0873-6.
- Silva F.G. The aging kidney: A review—part I. *Int Urol Nephrol*. 2005. 37(2):419–32. doi: 10.1007/s11255-004-0873-6.
- Rule A.D., Amer H., Cornell L.D., et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010; 152(9):561–7. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00006.
- Zhou X.J., Rakheja D., Yu X., et al. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008; 74(6):710–20. doi: 10.1038/ki.2008.319
- Manjunath G., Tighionart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as risk factors for atherosclerotic cardi-ovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1):47–55. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02663-3.
- Nixon A.C., Bampouras T.M., Pendleton N. et al. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J*. 2018; 11(2):236–245. doi: 10.1093/ckj/sfx134
- Koncicki H.M., Swidler M.A. Decision making in elderly patients with advanced kidney disease. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(3):641–55. doi: 10.1016/j.cger.2013.05.004.
- Burkhardt H., Hahn T., Gretz N., Gladisch R. Bedside estimation of the glomerular filtration rate in hospital-ized elderly patients. *Nephron Clin Pract*. 2005; 101(1):1–8. doi: 10.1159/000085705.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31–41. doi: 10.1159/000180580
- Levey, A.S. Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *Ann Intern Med*. 1999. 130(6):461–70.
- Mussap M., Vestra M.D., Fioretto P., et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002; 61(4):1453–61.
- Farrington K., Covic A., Nistor I., et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1):9–16. doi: 10.1093/ndt/gfw411.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131

УДК 616.36-002.2-085.281.8

EDN: PYNQXH



Т.Х. Нгуен*¹, Л.Ю. Ильченко¹, Л.И. Мельникова²,
К.К. Кюрегян³, И.В. Гордейчук⁴

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

² — ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России, Москва, Россия

³ — ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ — ФГАНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Т.Н. Nguyen*¹, L.Yu. Ilchenko¹, L.I. Melnikova²,
K.K. Kyuregyan³, I.V. Gordeychuk⁴

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

² — Clinical hospital № 85 FMBA of Russia, Moscow, Russia

³ — The Federal Budget Institute of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

⁴ — Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia

Efficacy and its Predictors of Antiviral Therapy with Nucleos(T)Ide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B

Резюме

Актуальность. Противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов хронического гепатита В направлена на предотвращение прогрессирования заболевания и развития осложнений. Однако существующая терапия не позволяет ликвидировать вирус гепатита В, и для сохранения клинического эффекта у большинства пациентов требуется длительное лечение. В связи с этим изучение факторов, ассоциированных с эффективностью аналогов нуклеоз(т)идов, является актуальным. **Цель** — оценка эффективности и выявление предикторов ответа на противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов с хроническим гепатитом В. **Материалы и методы.** Ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование включало 71 пациента с хроническим гепатитом В, получавших аналоги нуклеоз(т)идов в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов в период с 2008 г. по 2023 г. Эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов оценивалась через 24, 48 и 96 недель приема препаратов. Были изучены прогностические факторы, ассоциированные с получением вирусологического ответа через год противовирусной терапии и с достижением выраженного снижения плотности печени при транзитной эластометрии. **Результаты.** Частота вирусологического и биохимического ответа увеличивалась по мере продолжения противовирусной терапии, а через 96 недель приема аналогов нуклеоз(т)идов составила 92,6%. Исходный уровень вирусной нагрузки представляет собой независимый прогностический фактор достижения авиремии через 48 недель терапии ($p=0,022$). Клиренс HBsAg наблюдался у 2 (2,8%) пациентов, клиренс HBeAg — у 5 HBeAg-позитивных пациентов. На фоне приема аналогов нуклеоз(т)идов было отмечено значимое снижение фиброза печени по данным транзитной эластометрии, при этом ее высокий уровень в начале противовирусной терапии является фактором, связанным с выраженным снижением плотности печени (на 25% и более) ($p=0,022$). **Заключение.** Противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов продемонстрировала высокую эффективность при подавлении репликации вируса гепатита В, нормализации активности аминотрансфераз и уменьшении фиброза печени. Исходные уровни вирусной нагрузки и транзитной эластометрии являются наиболее важными прогностическими факторами, ассоциированными с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов.

Ключевые слова: противовирусная терапия, аналоги нуклеоз(т)идов, эффективность, фиброз печени

*Контакты: Тхи Хань Нгуен, e-mail: drhanh@mail.ru

*Contacts: Thi H. Nguyen, e-mail: drhanh@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2024 г.

Принята к публикации 14.03.2024 г.

Для цитирования: Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗ(Т)ИДОВ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131. EDN: PYNQXH

Abstract

Background: Antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs for chronic hepatitis B is aimed at preventing disease progression and the development of complications. However, current therapies do not allow elimination of hepatitis B virus, and long-term treatment is required to maintain clinical effect in most patients. In this regard, the study of associated factors with the efficacy of antiviral therapy of nucleos(t)ide analogs is actual. **Aim:** To evaluate efficacy and identify predictors of response to antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. **Materials and methods:** This retrospective-prospective observational study included 71 patients with chronic hepatitis B who received nucleos(t)ide analogs at the Center for Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis from 2008 to 2023. The efficacy of antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs was evaluated after 24, 48, and 96 weeks of drug intake. The prognostic factors associated with obtaining a virologic response after one year of antiviral therapy and with achieving a significant decrease in liver density by transient elastometry were examined. **Results:** The virologic and biochemical response rate increased as antiviral therapy continued, and after 96 weeks of taking nucleos(t)ide analogs was 92.6%. Baseline viral load level was an independent prognostic factor for achieving aviremia after 48 weeks of antiviral therapy ($p=0.022$). HBeAg clearance was observed in 2 (2.8%) patients, HBeAg clearance — in 5 HBeAg-positive patients. On nucleos(t)ide analogs treatment there was a significant decrease of liver fibrosis measured by transient elastometry, and a high level of transient elastometry at the beginning of antiviral therapy is a factor associated with a significant decrease in liver density (by 25% or more) ($p=0.022$). **Conclusion:** Antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs has demonstrated high efficacy in suppressing hepatitis B virus replication, normalizing aminotransferase activity, and reducing liver fibrosis. Baseline viral load and transient elastometry levels are the most important prognostic factors associated with the efficacy of antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs.

Key words: Antiviral therapy, nucleoside and nucleotide analogs, efficacy, liver fibrosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2024

Accepted for publication on 14.03.2024

For citation: Nguyen T.H., Ilchenko L.Yu., Melnikova L.I. et al. Efficacy and its Predictors of Antiviral Therapy with Nucleos(T)Ide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 124-131. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-124-131. EDN: PYNQXH

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АН — аналоги нуклеоз(т)идов, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ВГВ — вирус гепатита В, ВО — вирусологический ответ, ВСПП — выраженное снижение плотности печени, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛАМ — ламивудин, ПВТ — противовирусная терапия, ТБВ — телбивудин, ТДФ — тенофовир дизопроксил фумарат, ТЭ — транзитная эластометрия, ФП — фиброз печени, ХГВ — хронический гепатит В, ЭТВ — энтекавир

Введение

Несмотря на наличие эффективной вакцины против вируса гепатита В (ВГВ), хронический гепатит В (ХГВ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 300 млн человек страдают ХГВ и подвергаются риску развития тяжелых осложнений со стороны печени [1]. Ежегодно в мире умирает почти 1 миллион человек из-за развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. В 2022 г., по представленному анализу Роспотребнадзора, заболеваемость ХГВ в Российской Федерации составила 6,37 случаев на 100 тыс. населения (9297 случаев), увеличилась на 42,5% в сравнении с 2021 г. [3].

В настоящее время излечение хронической ВГВ-инфекции остается нерешенной задачей из-за интеграции ДНК вируса в геном хозяина, а препараты, обладающие способностью блокировать или разрушать ковалентно замкнутую кольцевую ДНК ВГВ, находятся на стадии доклинической и ранней клинической оценки.

Основной целью терапии пациентов с ХГВ является повышение продолжительности и качества жизни путем предотвращения прогрессирования болезни [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями аналоги нуклеоз(т)идов (АН) являются препаратами первой линии для проведения противовирусной терапии (ПВТ) пациентам с ХГВ благодаря их высокой противовирусной активности и безопасности [4-6]. Однако при использовании АН наблюдается вариабельность в скорости достижения авиремии и степени уменьшения выраженности фиброза. Неполный вирусологический ответ (ВО), определяемый содержанием ДНК ВГВ в крови после 12 месяцев терапии, отмечается у 10-30% пациентов, получавших АН [4, 7]. Такая проблема может привести к снижению приверженности лечению пациентов.

В связи с этим **цель** настоящего исследования — оценка эффективности ПВТ АН и выявление предикторов ответа на неё у пациентов с ХГВ.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное обсервационное исследование был включен 71 пациент с ХГВ, получавший АН при наблюдении в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов в период 2008–2023 гг.

Критерии включения в исследование:

1. пациенты с ХГВ;
2. возраст 18 лет и более, пол мужской и женский;
3. получение ПВТ АН.

Критерии не включения:

1. пациенты с наличием маркеров ВИЧ-инфекции, гепатита С, гепатита D;
2. беременные и женщины в период грудного вскармливания.

Пациенты получили следующие препараты АН: 50 (70,4%) — энтекавир (ЭТВ), 13 (18,3%) — телбивудин (ТБВ), 5 (7,0%) — тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ), 3 (4,2%) — ламивудин (ЛАМ). Длительность терапии составила от 6 до 192 месяцев, в среднем — 15,0 [12,0-31,0] месяцев.

Эффективность ПВТ АН оценивалась на основании:

- вирусологического ответа (уровень ДНК ВГВ <50 МЕ/мл);
- биохимического ответа (уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) ≤ 40 Ед/л);
- серологического ответа (клиренс / сероконверсия HBeAg, клиренс / сероконверсия HBeAg у HBeAg-положительных пациентов);
- снижения выраженности фиброза.

Динамика фиброза печени (ФП) при проведении ПВТ оценена методом транзистной эластометрии (ТЭ) с помощью аппарата Fibrosan® (модель 502 Touch Echosens, Франция) в соответствии со стандартными операционными процедурами. Выраженное снижение плотности печени (ВСПП) определяется как снижение показателя ТЭ на 25% и более от исходного значения.

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы обеспечения SPSS (версия 25.0; SPSS Inc., США). Категориальные клинические данные между независимыми группами сравнивались с помощью теста хи-квадрат и точного теста Фишера, а числовые данные — с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки динамики числовых данных в ходе лечения использовался тест Вилкоксона, а для категориальных данных — тест хи-квадрат по методу МакНемара. Для расчета вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных использовалась бинарная логистическая регрессия. Анализ операционных характеристик приемника (ROC) для оценки эффективности факторов при прогнозировании ответа на терапии был выполнен для расчета чувствительности, специфичности, площади под кривой ROC (AUROC) и оптимального порогового значения. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13 декабря 2021).

Результаты

В анализируемой группе 36 пациентов являлись мужчинами, 35 — женщинами. На начало терапии средний возраст больных составил 47,0 [30,0-57,0] лет. Большинство пациентов (81,7%) были HBeAg-негативными. Исходные характеристики HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов представлены в таблице 1.

По сравнению с HBeAg-негативными, HBeAg-положительные пациенты отличались более молодым возрастом и высоким уровнем активности АЛТ, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и ДНК ВГВ.

Таблица 1. Сравнительные исходные характеристики HBeAg-негативных и HBeAg-положительных пациентов, получавших аналоги нуклеоз(т)идов

Table 1. Comparative baseline characteristics of HBeAg-negative and HBeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogs

Показатели/ Parameter	HBeAg-негативные/ HBeAg-negative n=58	HBeAg-положительные/ HBeAg-positive n=13	p
Возраст, годы/ Age, years	48,0 [33,0-58,0]	30,0 [27,0-43,0]	<0,05
Доля мужчин, n (%) / Male, n (%)	28 (48,3)	8 (61,5)	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л/ Platelets, 10 ⁹ /l	227 [183-267]	219 [200-250]	>0,05
ДНК ВГВ, log ₁₀ МЕ/мл/ HBV DNA, log ₁₀ IU/mL	4,0 [3,5-4,8]	7,9 [4,3-8,0]	<0,05
Аланинаминотрансфераза, Ед/л/ Alanine aminotransferase, IU/L	33,5 [18,5-60,0]	60,6 [45,0-90,0]	<0,05
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л/ Aspartataminotransferase, IU/L	27,4 [20,1-46,5]	53,8 [34,2-70,0]	<0,05
Транзистная эластометрия, кПа/ Transient elastometry, kPa	6,8 [5,4-10,4]	6,1 [5,4-11,8]	
Стадия фиброза F0-1, n (%) / Fibrosis stage F0-1, n (%)	23 (50,0)	6 (60,0)	
Стадия фиброза F2, n (%) / Fibrosis stage F2, n (%)	9 (19,6)	1 (10,0)	>0,05
Стадия фиброза F3, n (%) / Fibrosis stage F3, n (%)	8 (17,4)	1 (10,0)	
Стадия фиброза F4, n (%) / Fibrosis stage F4, n (%)	6 (13,0)	2 (20,0)	

Примечания: данные представлены в виде медианы [25-й–75-й процентиля], либо количества (%); p — уровень значимости (жирным шрифтом выделены статистически значимые различия)

Notes: data are presented as median [25th-75th percentiles] or number (%); p — significance level (statistically significant differences in bold)

Вирусологический ответ

Через 24, 48, 96 недель ПВТ частота вирусологического ответа (ВО) составила 69,0% (47/71), 87,6% (57/65) и 92,6% (25/27), соответственно (рис. 1).

На 24-й неделе ПВТ ВО был достигнут в 77,6% (45/78) случаях HBeAg-негативных и 30,8% (4/13) HBeAg-позитивных, при этом на фоне приема ЭТВ, ТБВ, ТДФ и ЛАМ — у 36/50, 10/13, 0/5 и 3/3 случаев, соответственно.

Через 48 недель лечения авиремия зарегистрирована у 92,7% (50/54) HBeAg-негативных и 63,6% (7/11) HBeAg-позитивных пациентов. ВО наблюдался при применении ЭТВ у 42/46, ТБВ — у 10 /12, ТДФ — у 2/4 и ЛАМ — у 3/3 пациентов.

Частота авиремии на 96-й неделе ПВТ составила 95,2% (20/21) у HBeAg-негативных пациентов и 83,3% (5/6) — у HBeAg-позитивных.

Было установлено, что частота достижения ВО через 24 и 48 недель ПВТ АН у HBeAg-позитивных пациентов ниже, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,05$). Однако через 96 недель терапии различие не наблюдалось ($p > 0,05$) (рис. 1).

С помощью одномерной модели логистической регрессии, включавшей пол, возраст, уровень тромбоцитов, исходный статус HBeAg, исходный уровень ДНК ВГВ, АЛТ, АСТ, показатель ТЭ, было показано, что статус HBeAg ($p = 0,016$, 95% доверительного интервала (ДИ) 0,028-0,690), уровень ДНК ВГВ ($p = 0,001$, 95% ДИ

0,259-0,711) и АЛТ ($p = 0,048$, 95% ДИ 0,876-1,000) в момент начала терапии достоверно ассоциированы с развитием авиремии на 48-й неделе ПВТ. Согласно результатам многомерного анализа, лишь исходный уровень ДНК ВГВ (отношение шансов (ОШ)=0,534; 95% ДИ 0,312-0,914; $p = 0,022$) является независимым прогностическим фактором достижения ВО.

Анализ ROC-кривой показал, что исходный уровень ДНК ВГВ при пороговом значении $\leq 5,1 \log_{10} (\leq 10^5)$ МЕ/мл был хорошим предиктором ВО на 48-й неделе лечения (AUROC=0,894; 95% ДИ 0,804-0,984; $p < 0,001$) с чувствительностью 87,5% и специфичностью 82,5% (рис. 2).

Биохимический ответ

Через 24, 48, 96 недель ПВТ биохимический ответ наблюдался в 84,5% (60/71), 89,2% (58/65) и 92,6% (25/27) случаях, соответственно (рисунок 3).

На 24-й неделе терапии нормализация активности АЛТ была отмечена у 96,5% (56/58) HBeAg-негативных и 30,8% (4/13) HBeAg-позитивных пациентов; на 48-й неделе — у 98,1% (53/54) и 45,5% (5/11), соответственно; на 96-й неделе — у 95,2% (20/21) и 83,3% (5/6), соответственно.

Было показано, что через 24 и 48 недель ПВТ АН частота достижения биохимического ответа у HBeAg-позитивных пациентов была значимо ниже, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,05$), однако через 96 недель лечения не различалась ($p > 0,05$) (рис. 3).

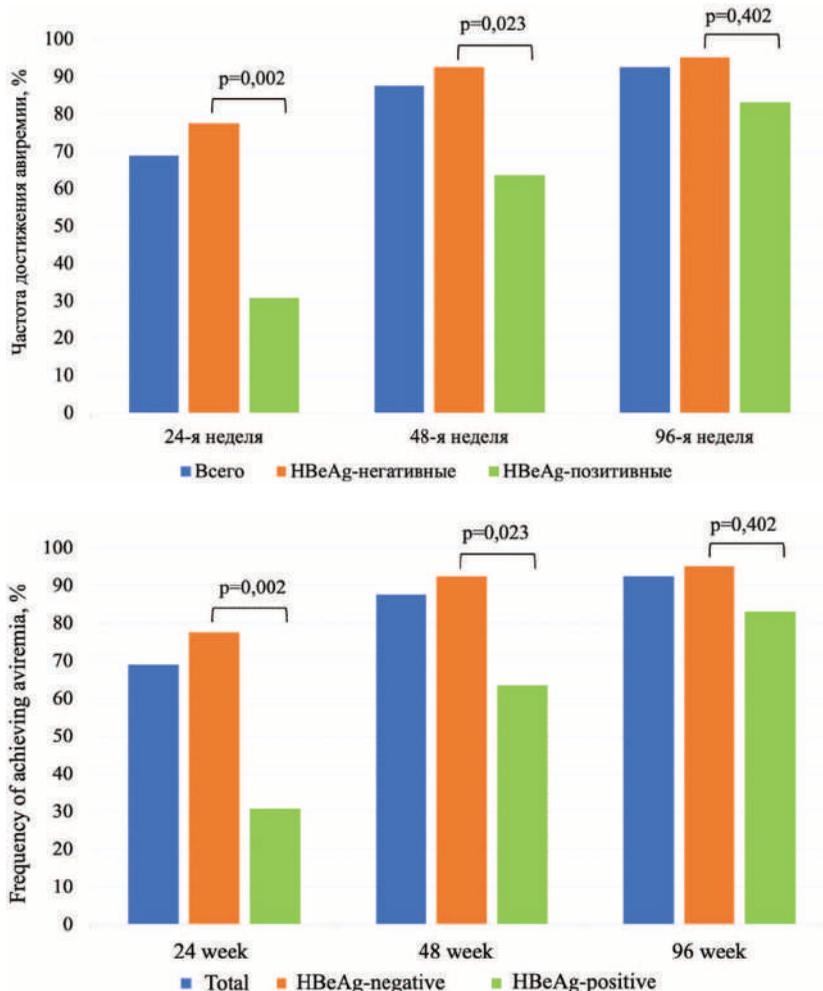


Рисунок 1. Частота достижения вирусологического ответа у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов через 24, 48 и 96 недель терапии

Figure 1. Frequency of virologic response in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients after 24, 48 and 96 weeks of therapy

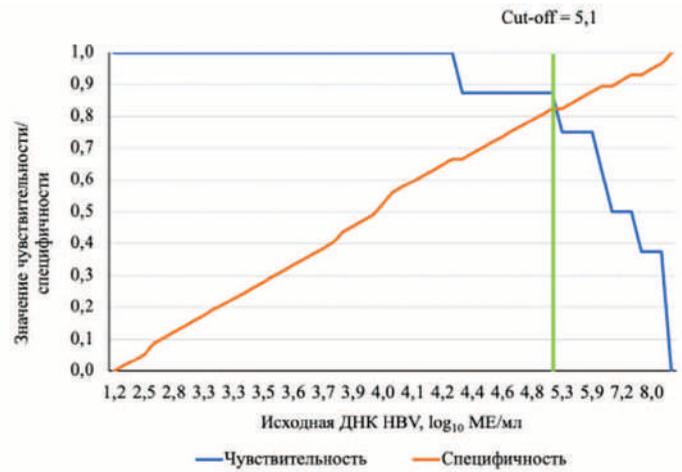
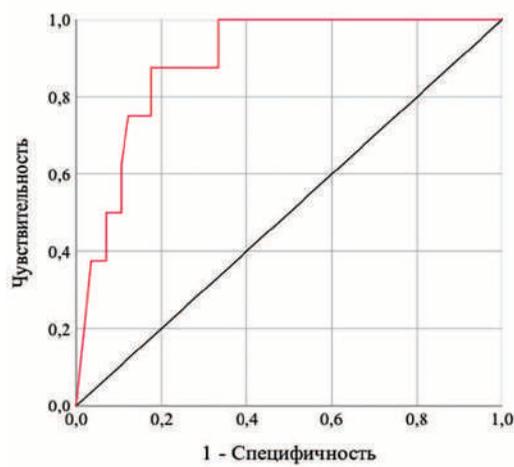


Рисунок 2. Исходный уровень ДНК ВГВ, как предиктор вирусологического ответа на 48-й неделе терапии

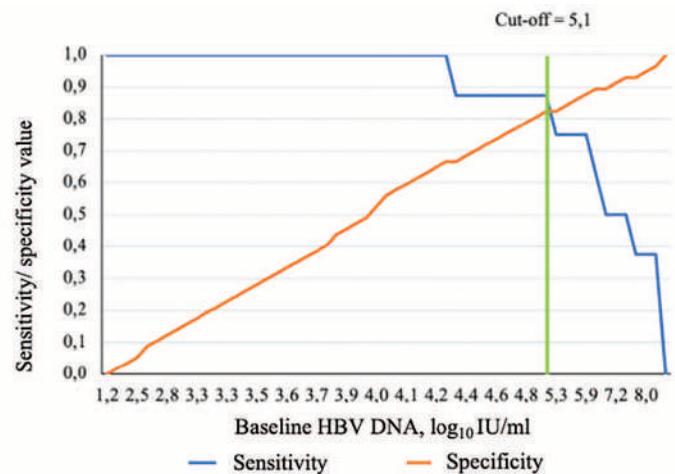
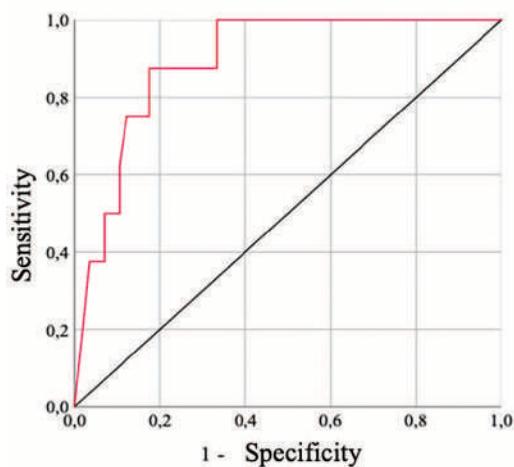


Figure 2. Baseline HBV DNA level as a predictor of virologic response at week 48 of therapy

Серологический ответ

У 2 (2,8%) пациентов, принимавших ЭТВ, отмечен клиренс HBsAg. Сероконверсия HBsAg (anti-HBsAg) была отмечена у одного пациента спустя 27 месяцев после окончания приема ЭТВ. Клиренс HBsAg был зафиксирован только у HBeAg-положительных (2/13).

Клиренс HBeAg был получен у 5/13 (38,5%) HBeAg-положительных пациентов, у 4 из них — сероконверсия HBeAg. Клиренс HBeAg был достигнут при терапии ЭТВ в 3 случаях, ТБВ — в 1, ТДФ — в 1 случае.

Динамика фиброза печени

Динамика ФП оценивалась с помощью методом ТЭ в 43 случаях со средним интервалом между первой и повторной процедурой — 21,0 [12,0–30,0] месяца.

В соответствии со шкалой METAVIR по данным ТЭ была установлена стадия F0-1 в начале ПБТ у 22 (51,2%) пациентов, F2 — у 8 (18,6%), F3 — 6 (14,0%) и F4 — у 7 (16,3%).

На фоне терапии было отмечено снижение показателя ТЭ с 6,7 [5,3–11,1] кПа до 5,3 [4,3–6,8] кПа ($p < 0,001$), при этом у пациентов с F2-4 такое уменьшение было

статистически значимым (с 11,1 [7,8–14,6] кПа до 6,8 [6,0–8,9] кПа ($p < 0,001$)) (рис. 4).

Регресс ФП на 1 балл и более наблюдался в 55,8% случаях. Доля пациентов со стадией ФП F0-1 увеличилась с 51,2% до 76,7% на фоне ПБТ. У большинства (72,1%) больных было получено снижение показателя ТЭ на 10% и более, при этом ВСПП (на 25% и более) было достигнуто в 15 (34,9%) случаях.

По результатам одномерной логистической регрессии, факторами, ассоциированными с ВСПП, являлись возраст ($p = 0,027$, 95% ДИ 1,006–1,102), пол ($p = 0,048$, 95% ДИ 1,028–13,515) и показатель ТЭ в начале ПБТ ($p = 0,008$, 95% ДИ 1,086–1,710). При многомерном анализе было установлено, что исходный уровень ТЭ (ОШ=1,345; 95% ДИ 1,044–1,732; $p = 0,022$) следует рассматривать в качестве независимого прогностического фактора достижения ВСПП.

Анализ ROC-кривой продемонстрировал значение показателя ТЭ в начале ПБТ при пороговом значении $\geq 7,9$ кПа как предиктор ВСПП (AUROC=0,851; $p < 0,001$) с чувствительностью 73,3% и специфичностью 85,7% (рис.5).

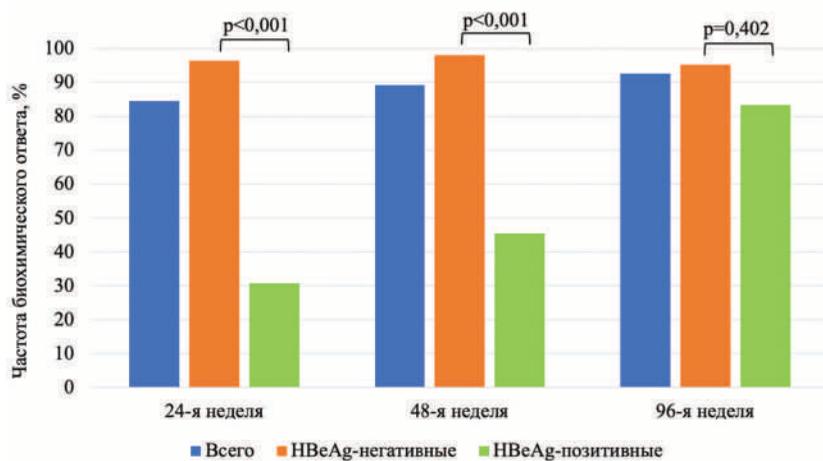


Рисунок 3. Частота достижения биохимического ответа у HBeAg-негативных и HBeAg-позитивных пациентов через 24, 48 и 96 недель терапии

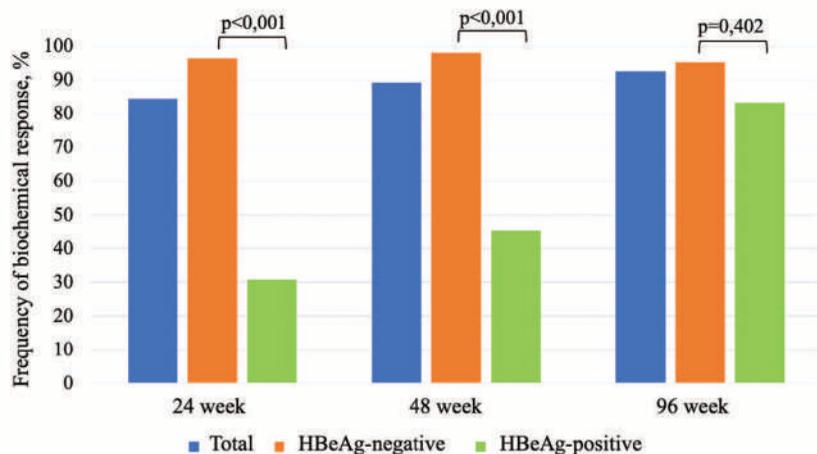


Figure 3. Frequency of biochemical response in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients after 24, 48 and 96 weeks of therapy

Обсуждение

АН в настоящее время рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии для пациентов с хронической ВГВ-инфекцией на основании высокой эффективности подавления вирусной репликации и профилактики прогрессирования заболевания [4-6].

Настоящее исследование продемонстрировало увеличение частоты достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ и нормализации активности АЛТ при продолжении ПВТ АН. В работе J.-Y. Cho и соавт. развитие авиремии отмечалось у 80,0%, 95,6% и 99,4% пациентов на 1, 3 и 5 годах терапии ЭТВ соответственно [8]. F. Suzuki и соавт. отметили вирусологический ответ у 81%, 89% и 91% пациентов при лечении ЭТВ через 1, 2 и 3 года, соответственно [9].

Наши данные показали, что частота вирусологического и биохимического ответа через 24, 48 недель лечения у HBeAg-позитивных пациентов была значимо ниже, чем у HBeAg-негативных. Однако через 96 недель терапии статистически значимых различий не было отмечено. Данный результат может быть обусловлен более высоким уровнем ДНК ВГВ и трансаминаз в начале ПВТ у HBeAg-позитивных пациентов по сравнению с HBeAg-негативными. Быстрое достижение авиремии и нормализация активности АЛТ у HBeAg-негативных пациентов было также установлено в работе Э.К. Ибрагимова и соавт. [10] и I.M. Jacobson и соавт [11].

В нашем исследовании уровень ДНК ВГВ в начале ПВТ $>10^5$ МЕ/мл явился независимым предиктором отсроченного достижения вирусологического ответа в первый год лечения. Аналогичные данные о задержке авиремии у пациентов с высоким исходным содержанием ДНК ВГВ были получены Н. Zhou и соавт [12].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что снижение показателя ТЭ коррелирует с уменьшением выраженности ФП [13, 14]. Так, W. Xu и соавт. показали, что снижение значений ТЭ на 25% и более является оптимальным для прогнозирования регресса ФП по данным биопсии печени [14].

На фоне ПВТ было отмечено уменьшение выраженности ФП по данным ТЭ, при этом значимое снижение показателя ТЭ получено у больных с F2-F4. Доля пациентов со стадией F0/F1 возросла с 51,2% до 76,7%.

ВСПП (снижение ТЭ $\geq 25\%$) наблюдалось у 34,9% пациентов, получавших АН. Анализ ROC-кривой показал, что исходный показатель ТЭ при пороговом значении $\geq 7,9$ кПа является хорошим предиктором ВСПП с чувствительностью 73,3% и специфичностью 85,7%. Полученные результаты позволили установить, что эффективность ПВТ АН была более выражена у пациентов с выраженным фиброзом, чем с минимальным, что подчеркивает приоритетность назначения ПВТ при циррозе печени и выраженном фиброзе [15].

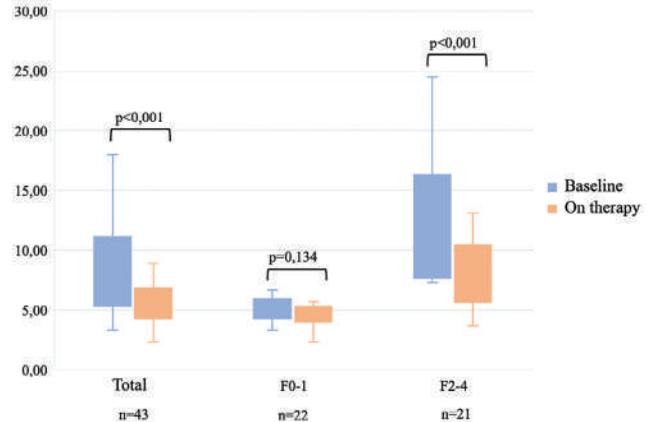
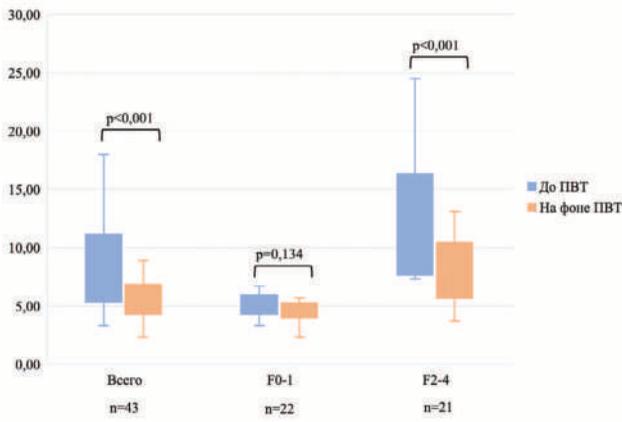


Рисунок 4. Динамика фиброза печени на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов по данным транзистентной эластометрии

Figure 4. Dynamics of liver fibrosis during therapy with nucleos(t)ide analogs according to transient elastometry data

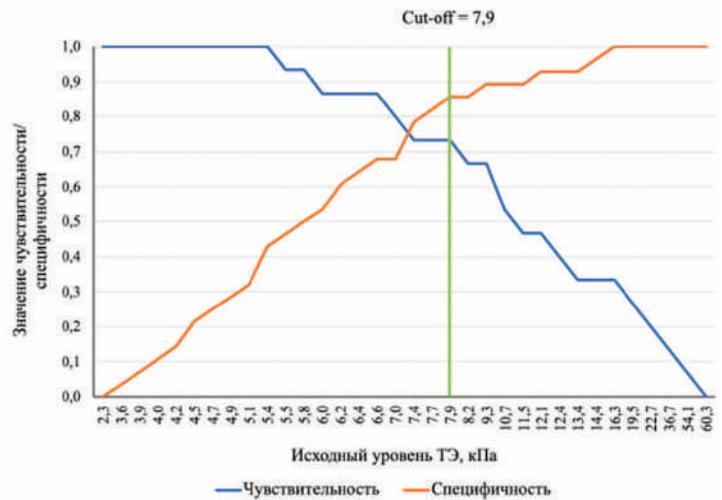
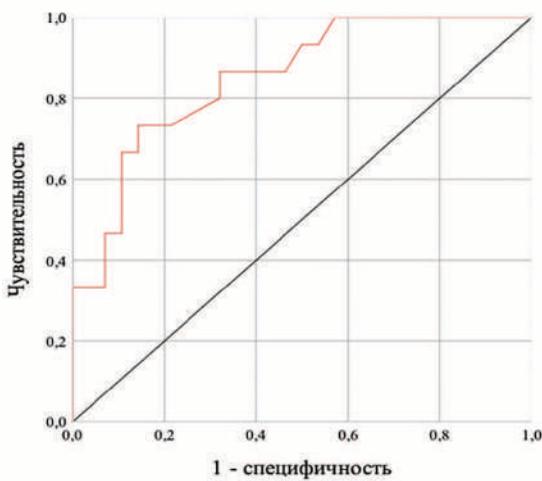


Рисунок 5. Исходный уровень показателя транзистентной эластометрии, как предиктор достижения выраженного снижения плотности печени на фоне терапии

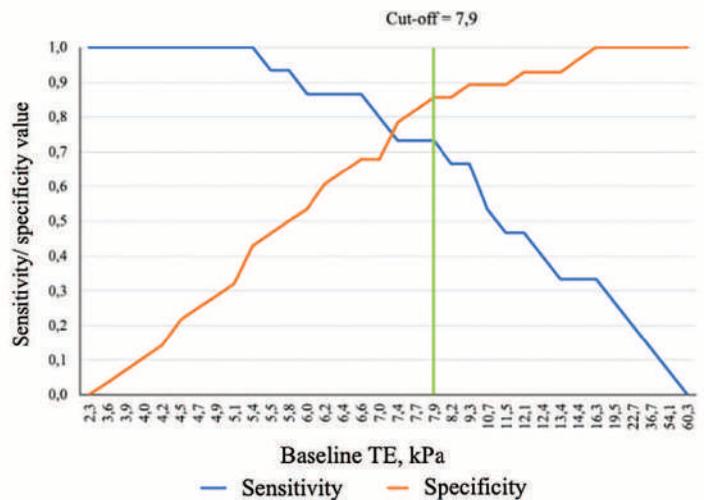
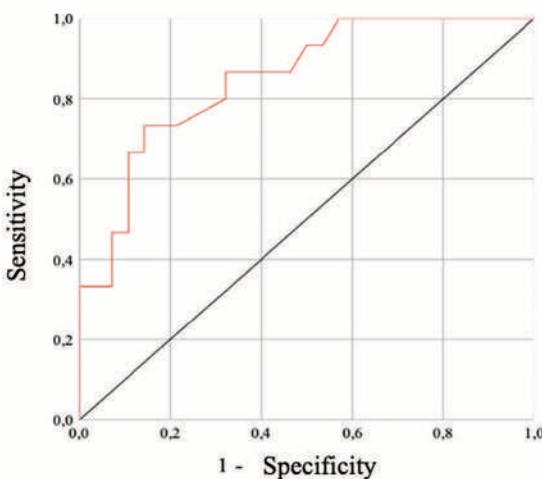


Figure 5. Baseline level of transient elastometry index as a predictor of achieving a significant decrease in liver density during therapy

Выводы

АН эффективно подавляют вирусную репликацию, приводят к нормализации функционального состояния печени и уменьшают выраженность ФП. Низкий уровень ДНК ВГВ в начале ПВТ является независимым прогностическим фактором достижения авиремии в первый год лечения. Использование ТЭ в клинической практике позволяет эффективно мониторировать динамику ФП на фоне ПВТ АН у пациентов с ХГВ.

Вклад авторов:

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

Нгуен Т.Х. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста

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

Мельникова Л.И. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Кюрегян К.К. (Orcid ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>): концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста

Гордейчук И.В. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>): анализ полученных данных, 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

Nguyen T.H. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0807-4736>): concept and design of the study, collection and processing of material, analysis of the obtained data, writing the text

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

Melnikova L.I. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-1982>): concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text

Kyuregyan K.K. (Orcid ID: <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>): concept and design of the study, analysis of the obtained data, writing the text

Gordeychuk I.V. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-4551-7535>): analysis of the obtained data, writing the text

Список литературы/References:

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (date of the application: 18.07.2023)
2. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240027077>. (date of the application: 15.01.2024)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. М, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023; 368 с. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022. State report. M, Federal

- Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2023; 368 p. [in Russian].
4. EASL. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017; 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
5. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
6. Знойко О.О., Климова Е.А., Малинникова Е.Ю. и др. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых. Клинические рекомендации. М, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019; 70 с. Znojko O.O., Klimova E.A., Malinnikova E.Yu. et al. Chronic viral hepatitis B (CHBV) in adults. *Clinical recommendations*. M, Ministry of Health of the Russian Federation. 2019; 70 p. [in Russian].
7. Yim H., Kim I., Suh S., et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018; 25(11): 1321-1330. DOI: 10.1111/jvh.12934.
8. Cho J.-Y., Sohn W., Sinn D.-H., et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *The Korean journal of internal medicine*. 2017; 32(4): 636-646. DOI: 10.3904/kjim.2016.096.
9. Suzuki F., Hosaka T., Suzuki Y., et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleoside (t) analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2019; 54(2): 182-193. DOI: 10.1007/s00535-018-1502-y.
10. Ибрагимов Э.К., Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П. и др. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. *Терапевтический архив*. 2019; 91(2): 40-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073. Ibragimov E.K., Abdurakhmanov D.T., Rozina T.P. et al. Efficacy and safety of long-term therapy of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogs. *Therapeutic Archives*. 2019; 91(2): 40-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000073. [in Russian].
11. Jacobson I.M., Washington M.K., Buti M., et al. Factors associated with persistent increase in level of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15(7): 1087-1094. e1082. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.032.
12. Huikun Z., Jiang J., Minghua S., et al. Efficacy of entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B patients with high viral load. *Journal of Clinical Hepatology*. 2022; 38(3): 532-536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.03.008.
13. Sun J., Li Y., Sun X., et al. Dynamic Changes of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio and Transient Elastography in Predicting a Histologic Response in Patients With Chronic Hepatitis B After Entecavir Treatment. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019; 38(6): 1441-1448. DOI: 10.1002/jum.14822.
14. Xu W., Hu Q., Chen C., et al. Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis Regression in Patients with Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2022; 12(2): 487-498. DOI: 10.1007/s40121-022-00738-1.
15. World Health Organization. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241549059>. (date of the application: 11.01.2024)



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143

УДК 616.24-002-036.88-074/-076

EDN: XXAFUZ



Ю.О. Родионова*, Е.А. Старовойтова, С.В. Федосенко,
С.В. Нестерович, А.И. Иванова, М.Б. Аржаник, О.Л. Семенова,
А.П. Зима, Д.А. Винокурова, О.А. Денисова

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

РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ

Yu.O. Rodionova*, E.A. Starovoitova, S.V. Fedosenko,
S.V. Nesterovich, A.I. Ivanova, M.B. Arzhanik, O.L. Semenova,
A.P. Zima, D.A. Vinokurova, O.A. Denisova

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

Early Clinical and Laboratory Predictors of Hospital Mortality in Patients with Sepsis Secondary to Pneumonia

Абстракт

Несмотря на значительный прогресс в области профилактики, ранней диагностики и антибактериальной терапии, внебольничная пневмония по-прежнему сохраняет статус не только наиболее распространенного среди острых инфекционных заболеваний, но и является частым источником развития сепсиса, многократно повышающего вероятность летального исхода в данной группе пациентов. **Целью исследования** стало выполнение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей и оценка характера их изменений в первые 48 часов от момента верификации сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, у пациентов терапевтического отделения в зависимости от исхода госпитализации. **Клинические группы и методы исследования.** Выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее методом сплошной выборки пациентов с сепсисом, развившемся на фоне пневмонии у пациентов, госпитализированных в терапевтические клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 г. по 30.04.2023 г. Всего в исследование включены 40 пациентов обоего пола с последующим разделением на две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинико-анамнестических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 часов) с целью определения их связи с исходом госпитализации. **Результаты.** Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (n=17, 42,5 %) составили пациенты с благоприятным исходом госпитализации (выздоровление), вторую группу (n=23, 57,5 %) составили пациенты с летальным исходом. На момент верификации сепсиса пациенты с благоприятным исходом имели значительно ниже балл по шкале SOFA (3 (2; 6) балла), чем у пациентов с летальным исходом (6 (5; 7) баллов), p=0,037. Изменение концентрации мочевины в первые 48 часов от момента верификации сепсиса в группе выживших составило -1,3 (-4,4; 1,99) ммоль/л, а в группе умерших 5,5 (-1,5; 12,2) ммоль/л, p=0,020. В группе умерших пациентов 8 человек (34 %) на момент верификации сепсиса имели сочетание гипотонии (<90/60 мм рт. ст.) и содержание лактата в сыворотке крови >5 ммоль/л. В группе выживших гипотония наблюдалась только у 2 человек (11%), причем показатели уровня лактата у этих пациентов находились в диапазоне 4,5-4,6 ммоль/л. В точке 1 показатели незрелых гранулоцитов статистически значимо не различались у выживших и умерших пациентов (1,2 (0,7; 2,1)% vs 0,8 (0,6; 1,5)%, соответственно, p>0,05). Через 48 часов уровень незрелых гранулоцитов нарастал у выживших пациентов до 1,5 (1; 3,2)% и наоборот, снижался до 0,65 (0,45; 1,45)% в группе умерших, причем разница этих показателей между группами стала статистически значимой, p <0,05. **Заключение.** У пациентов с сепсисом на фоне тяжелой пневмонии летальность составила 57,5 %. С целью выделения групп высокого риска летального исхода помимо

*Контакты: Юлия Олеговна Родионова, e-mail: rodionova.yo@ssmu.ru

*Contacts: Yuliya O. Rodionova, e-mail: rodionova.yo@ssmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>

оценки по шкале SOFA следует осуществлять динамический контроль в первые 48 часов от момента верификации септического состояния таких биомаркеров, как уровень мочевины, лактата, уровень незрелых гранулоцитов и ретикулоцитов.

Ключевые слова: сепсис, летальность, пневмония, предикторы летального исхода

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.12.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2024 г.

Для цитирования: Родионова Ю.О., Старовойтова Е.А., Федосенко С.В. и др. РАННИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 132-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143. EDN: XXAFUZ

Abstract

Despite significant progress in the field of prevention, early diagnosis and antibacterial therapy, community-acquired pneumonia still retains the status of not only the most common among acute infectious diseases, but is also a frequent source of sepsis, which greatly increases the likelihood of death in this group of patients. The purpose of the study was to perform a comparative analysis of clinical and laboratory parameters and assess the nature of their changes in the first 48 hours from the moment of verification of sepsis that developed against the background of pneumonia in patients of the therapeutic department, depending on the outcome of hospitalization. **Clinical groups and research methods.** A retrospective comparative study was carried out, which included, using a continuous sampling method, patients with sepsis that developed against the background of pneumonia in patients hospitalized in therapeutic clinics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia in the period from 01/01/2019 to 04/30/2023. In total, the study included 40 patients of both gender, followed by division into two comparison groups depending on the outcome of hospitalization (discharge from hospital or death) for the dynamic assessment of clinical, anamnestic and laboratory parameters in the early stages of the development of a septic condition (the first 48 hours) in order to determine their relationship with the outcome of hospitalization. **Results.** All patients were divided into 2 groups. The first group (n=17, 42.5%) consisted of patients with a favorable outcome of hospitalization (recovery), the second group (n=23, 57.5%) consisted of patients with a fatal outcome. At the time of verification of sepsis, patients with a favorable outcome had a significantly lower SOFA score (3 (2; 6) points) than patients with a fatal outcome (6 (5; 7) points), $p = 0.037$. The change in urea concentration in the first 48 hours from the moment of verification of sepsis, which in the group of survivors was $-1.3 (-4.4; 1.99)$ mmol/l, and in the group of deceased $5.5 (-1.5; 12.2)$ mmol/l, $p=0.020$. In the group of deceased patients, 8 people (34%) at the time of verification of sepsis had a combination of hypotension ($<90/60$ mm Hg) and serum lactate >5 mmol/l. In the survivor group, hypotension was observed in only 2 people (11%), and lactate levels in these patients were in the range of 4.5-4.6 mmol/l. At point 1, the indicators of immature granulocytes were not statistically significantly different between surviving and deceased patients (1.2 (0.7; 2.1)% vs 0.8 (0.6; 1.5)%, respectively, $p>0.05$). After 48 hours, the level of immature granulocytes increased in surviving patients to 1.5 (1; 3.2)% and, conversely, decreased to 0.65 (0.45; 1.45)% in the group of deceased patients, and the difference in these indicators between groups became statistically significant, $p < 0.05$. **Conclusion.** Thus, in patients with sepsis against the background of severe pneumonia, the mortality rate was 57.5%. In order to identify groups at high risk of death due to sepsis due to pneumonia, in addition to the SOFA scale, dynamic monitoring of biomarkers such as urea, lactate, immature granulocytes and reticulocytes should be carried out in the first 48 hours from the moment of verification of the septic state.

Key words: sepsis, mortality, pneumonia, predictors of death

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.12.2023

Accepted for publication on 12.03.2024

For citation: Rodionova Yu.O., Starovoitova E.A., Fedosenko S.V. et al. Early Clinical and Laboratory Predictors of Hospital Mortality in Patients with Sepsis Secondary to Pneumonia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 132-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-132-143. EDN: XXAFUZ

Введение

Пневмония остается наиболее распространенным из острых инфекционных заболеваний и по данным Всемирной организации здравоохранения занимает четвертую строчку среди всех причин смертности в мире [1]. Так, заболеваемость внебольничной пневмонией в РФ в 2019 г. среди взрослых составила 410 на 100 тыс. населения [2]. Смертность от пневмонии в РФ в 2018 г. составила 17,0 на 100 тыс. населения [3]. Особо необходимо выделить тяжелую внебольничную пневмонию, которая осложняется выраженной острой дыхательной

недостаточностью и/или сепсисом. По данным некоторых авторов необходимость в проведении интенсивной терапии у пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, может достигать 21% вследствие органной дисфункции и сепсиса [4]. Согласно «Третьему международному консенсусу по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)», где были изложены новые определения и критерии диагностики, сепсис — это угрожающая жизни «острая опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции (дисрегуляцией) ответа хозяина

на инфекцию» [5, 6]. Поскольку важным для верификации сепсиса является уточнение источника инфекции, к критериям сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, следует отнести наличие установленного очага инфекции в легких и остро возникшую органную дисфункцию, подтвержденную результатом оценки в ≥ 2 балла по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности).

По данным разных авторов смертность по причине сепсиса, ассоциированного с пневмонией, достаточно высокая и составляет от 41 % до 50 % в разных популяциях [7, 8]. Несмотря на разработанные диагностические шкалы, которые используются для ранней диагностики септического состояния, продолжается поиск предикторов для выделения пациентов с высоким риском летального исхода. В качестве перспективных прогностических факторов в литературе предлагаются такие показатели, как возраст, концентрация лактата, температура тела, индекс оксигенации, уровень билирубина, баллы по шкале комы Глазго, наличие заболеваний печени, онкологические заболевания, трансплантация органов, уровень тропонина Т, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), и использование вазопрессоров [9]. Главное требование к данным показателям состоит в том, чтобы они, изменяясь в динамике, позволяли достаточно точно прогнозировать исход заболевания. На сегодняшний день поиск таких предикторов продолжается, в связи с чем представляет интерес изучение ранней динамики клинико-лабораторных показателей для оценки их прогностического значения у госпитализированных пациентов с сепсисом на фоне пневмонии.

В связи с этим, **целью исследования** стало выполнение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей и оценка характера их изменений в первые 48 часов от момента верификации сепсиса, развившегося на фоне пневмонии, у пациентов терапевтического отделения в зависимости от исхода госпитализации.

Клинические группы и методы исследования

На основании протокола исследования, одобренного локальным этическим комитетом (ЛЭК) при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (решение ЛЭК № 8616/1 от 29.03.2021 г.), выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее методом сплошной выборки пациентов с сепсисом, развившемся на фоне пневмонии у пациентов, госпитализированных в терапевтические клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 г. по 30.04.2023 г. Всего в исследование включены 40 пациентов обоего пола с последующим разделением на две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинико-anamnestических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 часов) с целью определения их связи с исходом госпитализации.

В исследование включались пациенты с диагнозом пневмония и значением ≥ 2 балла по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности, которая включает в себя наличие гипотонии (снижение систолического АД до уровня < 100 мм рт. ст.), дыхательной недостаточности (частота дыхания ≥ 22 в минуту), а также изменение ментального статуса, оцениваемого по шкале комы Глазго (< 15 баллов), где каждому показателю присваивается 1 балл), а также с наличием полной информации о заболевании и интересующих клинико-лабораторных показателях, изложенной в медицинской карте стационарного больного, а также в информационной регистрационной системе, используемой медицинским учреждением.

В рамках исследования проанализированы сведения о характере, сроках и исходе госпитализации, антропометрические данные (пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), наличие сопутствующей / фоновой патологии (включая потенциальные причины и подтвержденные иммунодефицитные состояния). У всех пациентов регистрировались значения qSOFA и SOFA, длительность септического состояния, данные о нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (длительность, ИВЛ, вазопрессорная поддержка); проводилась оценка объективных показателей в динамике (АД, ЧСС, сознание, SpO₂). У всех пациентов выполнена оценка результатов единого перечня лабораторных исследований в момент верификации септического состояния (точка 1) и через 48 часов (точка 2): железо сыворотки, электролиты, газы артериальной крови, С-реактивный белок (СРБ), лактат, прокальцитонин, натрий, калий, креатинин, мочевины, общий билирубин, прямой билирубин, кальций, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (включая расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR), содержание эозинофилов). В исследовании применен дифференцированный подход к расчету количества ретикулоцитов в зависимости от степени их зрелости при измерении на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Германия). Измерение ретикулоцитов основывалось на принципе флуоресцентной проточной цитометрии с использованием красителя нуклеиновой кислоты oxazine 750, который окрашивает РНК клетки. В зависимости от стадии зрелости ретикулоциты имеют различную интенсивность флуоресценции, и, соответственно, их подразделяют на три подтипа: зрелые ретикулоциты с ограниченной флуоресценцией называются ретикулоцитами с низкой флуоресценцией (LFR), промежуточно зрелые ретикулоциты — со средней флуоресценцией (MFR), а очень незрелые ретикулоциты — с высокой флуоресценцией (HFR). Фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) представляет собой процент незрелых ретикулоцитов, рассчитываемый как сумма MFR и HFR, и является отражением эритропоэтической активности.

Статистический анализ выполнен при помощи программа Statistica 12.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных

частот n (%). Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводится с использованием U -критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей в зависимых выборках осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. ROC-анализ был проведен с помощью пакета MedCalc, Version 18.9.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом, точка разделения по критерию Йодена, чувствительность и специфичность для этой точки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов, включенных в исследование, женщины составили 18 человек (45%), мужчины — 22 человека (55%). Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу ($n=17$, 42,5%) составили пациенты с благоприятным исходом госпитализации (выздоровление), вторую группу ($n=23$, 57,5%) составили пациенты с летальным исходом. В данных группах пациенты статистически значимо не отличались по возрасту (68 (41; 77) лет и 67 (58; 81), $p=0,373$) и ИМТ (25,45 (20,76; 30,72) и 25,85 (23; 27,68), $p=0,711$ соответственно). В группе выживших 64,7% мужчин и 35,3% женщин, в группе умерших мужчины составили 47,8%, а женщины 52,2% ($p>0,05$). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов в группе с неблагоприятным исходом чаще встречались ИБС, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН 2-3 стадии, однако статистически значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний между группами не было (межгрупповое p для всех состояний $>0,05$) (Таблица 1).

В рамках данного исследования у 56% пациентов сепсис диагностирован в первые сутки от момента госпитализации. Обращает внимание тенденция к более раннему выявлению сепсиса в группе пациентов с летальным исходом (1 (1; 4) день госпитализации), по сравнению с выжившими пациентами (2 (1; 5) день госпитализации), однако статистически значимых различий получено не было, $p>0,05$.

Таблица 1. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с диагнозом сепсис

Сопутствующая патология	Пациенты с благоприятным исходом, n (%)	Пациенты с летальным исходом, n (%)
Ишемическая болезнь сердца	9 (52,9%)	16 (69,5%)
Гипертоническая болезнь	10 (58,8%)	18 (78,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (17,6%)	8 (34,7%)
Хроническая сердечная недостаточность 2-3 стадии	9 (52,9%)	12 (52,2%)
Сахарный диабет 2 типа	5 (29,4%)	5 (21,7%)
ХОБЛ	2 (11,7%)	3 (13,0%)
ВИЧ	5 (29,4%)	2 (8,6%)
Наркомания	5 (29,4%)	2 (8,6%)

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

В качестве инструмента первичной сортировки использовалась шкала qSOFA, так в исследование включались пациенты с подтвержденной пневмонией и имеющие ≥ 2 баллов по шкале qSOFA (таблица 2). При анализе различий с использованием точного критерия Фишера оказалось, что в группе с благоприятным исходом госпитализации у 16 (94,12%) пациентов значение qSOFA составило 2 балла и только у одного пациента — 3 балла, в то время как в группе умерших 14 (60,87%) пациентов характеризовались оценкой в 2 балла и 9 (39,13%) больных — 3 балла ($p=0,018$).

На момент верификации сепсиса по результатам оценки тяжести органной дисфункции (шкала SOFA) были получены статистически значимые различия. На момент верификации сепсиса пациенты с благоприятным исходом имели значимо ниже балл по шкале SOFA (3 (2; 6) балла), чем у пациентов с летальным исходом (6 (5; 7) баллов), $p=0,037$.

Пациенты в группе с летальным исходом провели в стационаре меньшее количество дней по причине неблагоприятного исхода заболевания — 7 (2; 16) дней vs 30 (13; 48) дней в группе пациентов с благоприятным исходом лечения сепсиса, $p<0,001$. Показатели длительности пребывания в ОРИТ и количество дней использования вазопрессоров и антибиотиков в группе выздоровевших пациентов были ниже, однако, значимых различий получено не было (таблица 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе выживших пациентов только в двух случаях (11,7%) потребовалось подключение к ИВЛ и назначение вазопрессоров, в то время как в группе умерших подобные интервенции требовались 11 пациентам (47,8%).

Отметим, что такие объективные показатели, как температура тела, ЧСС, ЧДД, артериальное и пульсовое давление, сатурация кислорода и количество баллов по шкале Глазго на момент диагностики сепсиса значимо не отличались в группах с благоприятным и летальным исходом (таблица 2). Это свидетельствует о том, что, ориентируясь только на эти показатели, невозможно оценить прогноз заболевания.

Table 1. Presence of concomitant pathology in patients diagnosed with sepsis

Concomitant pathology	Patients with a favorable outcome, n (%)	Fatal patients, n (%)
Cardiac ischemia	9 (52,9%)	16 (69,5%)
Hypertonic disease	10 (58,8%)	18 (78,7%)
History of myocardial infarction	3 (17,6%)	8 (34,7%)
Chronic heart failure stages 2-3	9 (52,9%)	12 (52,2%)
Diabetes mellitus type 2	5 (29,4%)	5 (21,7%)
COPD	2 (11,7%)	3 (13,0%)
HIV	5 (29,4%)	2 (8,6%)
Addiction	5 (29,4%)	2 (8,6%)

Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease, HIV — human immunodeficiency virus

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

	1. Пациенты с благоприятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациенты с летальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Количество человек, n (%)	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)	-
Длительность госпитализации, койко-дней	30 (13; 48)	7(2; 16)	0,0003
Возраст, лет	68 (41; 77)	67 (58; 81)	0,373
ИМТ, кг/м ²	25,45 (20,76; 30,72)	25,85 (23; 27,68)	0,711
Количество баллов qSOFA, балл	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,017
Диагностика сепсиса от начала госпитализации, день	2 (1; 5)	1 (1; 4)	0,678
Длительность госпитализации по поводу сепсиса, дней	6 (3; 9)	4 (2; 8)	0,236
Оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, балл	3 (2; 6)	6 (5; 7)	0,037
Длительность нахождения в ОРИТ, койко-дни	6 (3; 12)	4 (1; 4)	0,115
Длительность применения вазопрессоров, дней	3,5 (2; 5)	1 (1; 3,5)	0,141
Объективные данные на момент диагностики септического состояния			
Температура тела, °C	38 (37,7; 38,5)	37,8 (36,6; 38)	0,085
ЧСС, уд/мин	101 (90; 115)	110 (90; 120)	0,467
ЧДД, в минуту	25 (24; 28)	26 (24; 30)	0,499
Систолическое АД, мм рт. ст.	100 (97; 120)	100 (90; 120)	0,362
Диастолическое АД, мм рт. ст.	60 (60; 70)	60 (60; 70)	0,156
Пульсовое АД, мм рт. ст.	40 (30; 50)	40 (30; 50)	0,625
SpO ₂ , %	90 (90; 96)	93 (90; 95)	0,923
Шкала Глазго, балл	13 (13; 13)	13 (13; 13)	0,086

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, (q)SOFA — (quick) Sequential Organ Failure Assessment, шкала (быстрой) оценки органной недостаточности, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 минуту, ЧДД — частота дыхательных движений в 1 минуту, АД — артериальное давление, SpO₂ — сатурация кислородом периферической крови

У всех пациентов были проанализированы основные биохимические и гематологические показатели.

Креатинин и мочевина как маркеры почечной функции

Установлено, что на момент верификации сепсиса у 85 % пациентов были диагностированы изменения биохимических параметров, которые соответствуют поражению почек (повышение мочевины и/или креатинина). Значения уровня мочевины в точке 1 были ниже у выживших пациентов, по сравнению с пациентами с неблагоприятным исходом (10,8 (8,9; 19,8) vs 16,9 (10,7; 28,2) ммоль/л, однако статистически значимых различий между группами исходно получено не было.

Table 2. Clinical characteristics of patients

	1. Patients with a favorable outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Number of people, n (%)	17 (42,5 %)	23 (57,5 %)	-
Duration of hospitalization, bed days	30 (13; 48)	7(2; 16)	0,0003
Age, years	68 (41; 77)	67 (58; 81)	0,373
BMI, kg/m ²	25,45 (20,76; 30,72)	25,85 (23; 27,68)	0,711
Number of qSOFA points, point	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,017
Diagnosis of sepsis from the beginning of hospitalization, day	2 (1; 5)	1 (1; 4)	0,678
Duration of hospitalization for sepsis, days	6 (3; 9)	4 (2; 8)	0,236
Assessment of the severity of organ dysfunction according to the SOFA scale, score	3 (2; 6)	6 (5; 7)	0,037
Duration of stay in the ICU, bed days	6 (3; 12)	4 (1; 4)	0,115
Duration of use of vasopressors, days	3,5 (2; 5)	1 (1; 3,5)	0,141
Objective data at the time of diagnosis of septic condition			
Body temperature, °C	38 (37,7; 38,5)	37,8 (36,6; 38)	0,085
Heart rate, beats/min	101 (90; 115)	110 (90; 120)	0,467
NPV, in a minute	25 (24; 28)	26 (24; 30)	0,499
Systolic blood pressure, mm hg art.	100 (97; 120)	100 (90; 120)	0,362
Diastolic blood pressure, mm hg art.	60 (60; 70)	60 (60; 70)	0,156
Pulse blood pressure, mm hg art.	40 (30; 50)	40 (30; 50)	0,625
SpO ₂ , %	90 (90; 96)	93 (90; 95)	0,923
Glasgow scale, point	13 (13; 13)	13 (13; 13)	0,086

Note: BMI — body mass index, (q)SOFA — (quick) Sequential Organ Failure Assessment, scale for (quick) assessment of organ failure, ICU — intensive care unit, HR — heart rate per 1 minute, RR — respiratory rate movements per minute, BP — blood pressure, SpO₂ — oxygen saturation of peripheral blood

В динамике (точка 2, через 48 часов) уровень мочевины в группе выздоровевших пациентов снизился и составил 10,4 (5; 19,3) ммоль/л (без значимого различия по сравнению с исходным значением), в то время как в группе умерших пациентов отмечалось нарастание уровня мочевины до 24 (14,8; 32,6) ммоль/л (0,020) и через 48 часов концентрация мочевины в сыворотке крови в данной группе больных была уже значимо более высокой, чем в группе выживших, p=0,020. Изменение концентрации мочевины в первые 48 часов от момента верификации сепсиса в группе выживших составило -1,3 (-4,4; 1,99) ммоль/л, а в группе умерших 5,5 (-1,5; 12,2) ммоль/л, p=0,020.

По уровню креатинина отмечена схожая тенденция, однако различие между группами выживших и умерших

не было статистически значимым как в точке 1 (108 (78; 150) мкмоль/л vs 139,2 (75,5; 195) мкмоль/л, соответственно, $p > 0,05$), так и в точке 2 (через 48 часов), несмотря на тенденцию к снижению концентрации креатинина в группе выживших до 76 (64; 134) мкмоль/л и ее росту в группе умерших до 148,3 (76; 255) мкмоль/л.

Лактат как маркер целлюлярного повреждения

Известно, что в случаях повышения уровня молочной кислоты в сыворотке крови до концентрации, превышающей 5,0 ммоль/л, и снижении рН до

уровня ниже 7,25 развивается метаболический ацидоз (лактоацидоз). Лактоацидоз — это острое осложнение, обусловленное резким увеличением содержания в крови лактата, которое может закончиться смертельным исходом, особенно при сочетании с гипотонией [5]. В выполненной нами работе исходно уровень лактата выше 4,5 ммоль/л зарегистрирован у 16 человек (40%). При анализе концентрации данного биомаркера в сыворотке крови в точке 1 установлено, что в группе выживших пациентов уровень молочной кислоты в сыворотке крови был значимо ниже и составил 3,6 (3,1; 4,5) ммоль/л по сравнению с группой умерших — 5,2 (4; 5,6) ммоль/л ($p = 0,004$).

Таблица 3. Биохимические показатели у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом

Показатель	1. Пациенты с благоприятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациенты с летальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Мочевина, ммоль/л, исходно	n=17 10,8 (8,9; 19,8)	n=23 16,9 (10,7; 28,2)	0,077
Мочевина, ммоль/л, через 48 часов	n=17 10,4 (5;19,3)	n=13 24 (14,8; 32,6)	0,020
Изменение концентрации мочевины (T2-T1), ммоль/л	n=17 -1,3 (-4,4; 1,99)	n=13 5,5 (-1,5; 12,2)	0,020
Креатинин, мкмоль/л, исходно	n=17 108 (78; 150)	n=23 139,2 (75,5; 195)	0,373
Креатинин, мкмоль/л, через 48 часов	n=17 76 (64; 134)	n=13 148,3 (78; 255)	0,068
Изменение концентрации креатинина (T2-T1), мкмоль/л	n=17 -16 (-32; 5)	n=13 1,6 (-21; 81,3)	0,121
Сывороточное железо, мкмоль/л, исходно	n=8 5,5 (2,5; 8)	n=10 5 (2; 7)	0,525
Сывороточное железо, мкмоль/л, через 48 часов	n=8 6 (3; 8)	n=9 5 (3; 6)	0,625
С-реактивный белок, мг/л, исходно	n=17 185 (32,6; 345)	n=20 200,25 (131; 401)	0,401
С-реактивный белок, мг/л, через 48 часов	n=17 120,3 (12,7; 195)	n=14 129,5 (86; 200)	0,382
Изменение концентрации С-реактивного белка (T2-T1), мг/л	n=17 -25 (-196; -4)	n=14 -29,6 (-105,3; 72)	0,404
Лактат, ммоль/л, исходно	n=14 3,6 (3,1; 4,5)	n=15 5,2 (4; 5,6)	0,004
Лактат, ммоль/л, через 48 часов	n=14 2,75 (2,1; 3,6)	n=11 3,9 (3; 6,5)	0,011
Изменение концентрации лактата (T2-T1), ммоль/л	n=14 -0,75 (-1,8; -0,1)	n=11 -0,9 (-1,9; 1,4)	0,602
Прокальцитонин, нг/мл, исходно	n=15 2,9 (0,5; 36,3)	n=19 3,25 (1,29; 12,1)	0,821
Прокальцитонин, нг/мл, через 48 часов	n=14 3,795 (0,05; 8,38)	n=11 1,26 (0,5; 27,4)	0,761
Изменение концентрации прокальцитонина (T2-T1), нг/мл	n=13 -1,7 (-16,3; -0,45)	n=11 -0,45 (-1,5; 12,53)	0,077

Примечание: Т — точка исследования; T1 — исходное значение и T2 — через 48 часов

Table 3. Biochemical parameters in patients with favorable and unfavorable outcomes

Index	1. Patients with a favorable outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
Urea, mmol/l, initially	n=17 10,8 (8,9; 19,8)	n=23 16,9 (10,7; 28,2)	0,077
Urea, mmol/l, after 48 hours	n=17 10,4 (5;19,3)	n=13 24 (14,8; 32,6)	0,020
Change in urea concentration (T2-T1), mmol/l	n=17 -1,3 (-4,4; 1,99)	n=13 5,5 (-1,5; 12,2)	0,020
Creatinine, μmol/l, initially	n=17 108 (78; 150)	n=23 139,2 (75,5; 195)	0,373
Creatinine, μmol/l, after 48 hours	n=17 76 (64; 134)	n=13 148,3 (78; 255)	0,068
Change in creatinine concentration (T2-T1), μmol/l	n=17 -16 (-32; 5)	n=13 1,6 (-21; 81,3)	0,121
Serum iron, μmol/l, initially	n=8 5,5 (2,5; 8)	n=10 5 (2; 7)	0,525
Serum iron, μmol/l, after 48 hours	n=8 6 (3; 8)	n=9 5 (3; 6)	0,625
C-reactive protein, mg/l, initially	n=17 185 (32,6; 345)	n=20 200,25 (131; 401)	0,401
C-reactive protein, mg/l, after 48 hours	n=17 120,3 (12,7; 195)	n=14 129,5 (86; 200)	0,382
Change in the concentration of C-reactive protein (T2-T1), mg/l	n=17 -25 (-196; -4)	n=14 -29,6 (-105,3; 72)	0,404
Lactate, mmol/l, initially	n=14 3,6 (3,1; 4,5)	n=15 5,2 (4; 5,6)	0,004
Lactate, mmol/l, after 48 hours	n=14 2,75 (2,1; 3,6)	n=11 3,9 (3; 6,5)	0,011
Change in lactate concentration (T2-T1), mmol/l	n=14 -0,75 (-1,8; -0,1)	n=11 -0,9 (-1,9; 1,4)	0,602
Procalcitonin, ng/ml, initially	n=15 2,9 (0,5; 36,3)	n=19 3,25 (1,29; 12,1)	0,821
Procalcitonin, ng/ml, after 48 hours	n=14 3,795 (0,05; 8,38)	n=11 1,26 (0,5; 27,4)	0,761
Change in procalcitonin concentration (T2-T1), ng/ml	n=13 -1,7 (-16,3; -0,45)	n=11 -0,45 (-1,5; 12,53)	0,077

Note: T — research point; T1 — initial value and T2 — after 48 hours

При оценке этого показателя в точке 2 отмечалась общая тенденция к снижению в обеих группах, но сохранялись статистически значимые различия между группами выживших и умерших пациентов (2,75 (2,1; 3,6) ммоль/л vs 3,9 (3; 6,5) ммоль/л, соответственно, $p=0,011$).

В группе умерших пациентов 8 человек (34 %) на момент верификации сепсиса имели сочетание гипотонии (<90/60 мм рт. ст.) и содержание лактата в сыворотке крови >5 ммоль/л. В группе выживших гипотония наблюдалась только у 2 человек (11 %), причем показатели уровня лактата у этих пациентов находились в диапазоне 4,5-4,6 ммоль/л.

Показатели гемограммы

В последние годы в научной литературе активно изучается такой показатель в общем анализе крови как *относительное и абсолютное количество незрелых гранулоцитов (IG)*. Понятие «незрелые гранулоциты» включает в себя промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты. В норме незрелые гранулоциты в периферической крови отсутствуют и появляются только при развитии неопластических и инфекционно-воспалительных процессов. Показана положительная корреляционная связь этого показателя с уровнем лейкоцитов и прокальцитонина при инфекционно-воспалительных процессах [10,11]. При анализе относительного количества незрелых гранулоцитов в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом выявлено, что в точке 1 показатели IG статистически значимо не различались у выживших и умерших пациентов (1,2 (0,7; 2,1)% vs 0,8 (0,6; 1,5)%, соответственно, $p>0,05$). Через 48 часов уровень IG нарастал у выживших пациентов до 1,5 (1; 3,2)% и наоборот, снижался до 0,65 (0,45; 1,45)% в группе умерших, причем разница этих показателей между группами стала статистически значимой, $p<0,05$. Аналогичные тенденции можно видеть и для абсолютного количества незрелых гранулоцитов (таблица 3). Важно, что уровень лейкоцитов как на момент верификации сепсиса, так и спустя 48 часов был выше у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (таблица 3).

Ретикулоциты. Развитие дыхательной недостаточности активирует эритропоэз с компенсаторной целью. При этом количество незрелых ретикулоцитов в периферической крови отражает эритропоэтическую активность костного мозга. В выполненном нами исследовании относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF%) в точке 1 было значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими пациентами (27,5 (16,1; 31,2)% vs 10,9 (7,8; 15,6)%, $p=0,005$. Через 48 часов относительное количество незрелых

Таблица 4. Гематологические показатели у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом

Показатель	1. Пациенты с благоприятным исходом Me (Q1; Q3)	2. Пациенты с летальным исходом Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
IG%, исходно	n=14 1,2 (0,7; 2,1)	n=19 0,8 (0,6; 1,5)	0,221
IG%, через 48 часов	n=14 1,5 (1; 3,2)	n=12 0,65 (0,45; 1,45)	0,023
IG#, 10 ⁹ /л, исходно	n=14 0,08 (0,05; 0,19)	n=19 0,16 (0,07; 0,34)	0,465
IG#, 10 ⁹ /л, через 48 часов	n=14 0,165 (0,12; 0,25)	n=12 0,09 (0,035; 0,165)	0,041
Изменение IG# (T2-T1), 10 ⁹ /л	n=12 0,045 (-0,12; 0,19)	n=11 -0,03 (-0,16; 0,02)	0,165
Изменение IG# (T2-T1) в %	n=12 28,42(-44,44;348,33)	n=11 -26,32 (-84,21; 22,22)	0,123
MCHC, г/л, исходно	n=16 338 (331; 360,5)	n=20 334 (315,5; 345)	0,082
MCHC, г/л, через 48 часов	n=15 335 (332; 347)	n=13 328 (309; 333)	0,025
Изменение MCHC (T2-T1), г/л	n=13 -1 (-3; 4)	n=11 -5 (-13; 5)	0,416
% MCHC	n=13 -0,3 (-0,94; 1,2)	n=11 -1,43 (-3,45; 1,6)	0,369
RDW-CV, %, исходно	n=16 13,95(13,15;15,4)	n=20 15,95 (14,45; 17,55)	0,030
RDW-CV, %, через 48 часов	n=15 13,7 (13,3; 14,9)	n=13 15,9 (15; 17)	0,014
IRF, %, исходно	n=9 10,9 (7,8; 15,6)	n=13 27,5 (16,1; 31,2)	0,005
IRF, %, через 48 часов	n=7 7,8 (4,8; 10,1)	n=10 20,8 (13; 28,7)	0,024
LFR, %, исходно	n=9 87,8 (84,4; 90,5)	n=13 72,2 (68,8; 83,9)	0,004
LFR, %, через 48 часов	n=7 92,2(89,9;95,2)	n=10 83,6 (67,3; 90,9)	0,050
MFR, %, исходно	n=9 9,6(8,1;13,9)	n=13 14,1 (13,1; 15,8)	0,021
MFR, %, через 48 часов	n=7 7,1 (2,5; 7,5)	n=10 11,45 (8; 17,8)	0,004
HFR, %, исходно	n=9 1,6 (1,2; 1,7)	n=13 9,5 (2,8; 15,1)	0,029
HFR, %, через 48 часов	n=7 2,2 (0; 3)	n=10 7,7 (2,4; 11,9)	0,087
WBC, 10 ⁹ /л, исходно	n=17 13,9 (7,33; 21,5)	n=23 17,09 (11,22; 22,33)	0,345
WBC, 10 ⁹ /л, через 48 часов	n=17 12,01 (7,77; 17,2)	n=14 14,13 (9,42; 17,5)	0,330
RET, %, исходно	n=9 1,05 (0,78;1,41)	n=13 1,78 (1,09; 2,5)	0,052
RET, %, через 48 часов	n=7 0,68 (0,53; 0,82)	n=10 1,405 (0,56; 1,8)	0,063
RET, x10 ⁹ /л, исходно	n=8 37,75 (26,5; 45,9)	n=13 75,5 (41,9; 83,2)	0,070
RET, x10 ⁹ /л, через 48 часов	n=7 22 (21; 46,3)	n=10 60,55 (49,1; 74,5)	0,039
Изменение числа RET (T2-T1), x10 ⁹ /л,	n=7 -0,3 (-25,9; 2,2)	n=10 -11 (-17,8; 0,8)	0,922
Изменение числа RET (T2-T1), %	n=7 -1,79 (-54,99; 5,77)	n=10 -13,37 (-26,61; 4,020)	0,845

Примечание: T — точка исследования; T1 — исходное значение и T2 — через 48 часов; IG% — относительное число незрелых гранулоцитов в %; IG# — абсолютное число незрелых гранулоцитов; MCHC — среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW-CV — индекс распределения эритроцитов; IRF — незрелые ретикулоциты; LFR — низкофлуоресцирующие (зрелые) ретикулоциты; MFR — среднефлуоресцирующие ретикулоциты (на стадии промежуточной зрелости); HFR — высокофлуоресцирующие (очень незрелые) ретикулоциты; WBC — лейкоциты; RET — ретикулоциты.

Table 4. Hematological parameters in patients with favorable and unfavorable outcomes

Index	1. Patients with a favorable outcome Me (Q1; Q3)	2. Fatal patients Me (Q1; Q3)	P ₁₋₂
IG%, initially	n=14 1,2 (0,7; 2,1)	n=19 0,8 (0,6; 1,5)	0,221
IG%, in 48 hours	n=14 1,5 (1; 3,2)	n=12 0,65 (0,45; 1,45)	0,023
IG#, 10 ⁹ /l, initially	n=14 0,08 (0,05; 0,19)	n=19 0,16 (0,07; 0,34)	0,465
IG#, 10 ⁹ /l, in 48 hours	n=14 0,165 (0,12; 0,25)	n=12 0,09 (0,035; 0,165)	0,041
Change IG# (T2-T1), 10 ⁹ /l	n=12 0,045 (-0,12; 0,19)	n=11 -0,03 (-0,16; 0,02)	0,165
Change IG# (T2-T1) в %	n=12 28,42(-44,44;348,33)	n=11 -26,32 (-84,21; 22,22)	0,123
MCHC, g/l, initially	n=16 338 (331; 360,5)	n=20 334 (315,5; 345)	0,082
MCHC, g/l, in 48 hours	n=15 335 (332; 347)	n=13 328 (309; 333)	0,025
Change MCHC (T2-T1), г/л	n=13 -1 (-3; 4)	n=11 -5 (-13; 5)	0,416
% MCHC	n=13 -0,3 (-0,94; 1,2)	n=11 -1,43 (-3,45; 1,6)	0,369
RDW-CV, %, initially	n=16 13,95(13,15;15,4)	n=20 15,95 (14,45; 17,55)	0,030
RDW-CV, %, in 48 hours	n=15 13,7 (13,3; 14,9)	n=13 15,9 (15; 17)	0,014
IRF, %, initially	n=9 10,9 (7,8; 15,6)	n=13 27,5 (16,1; 31,2)	0,005
IRF, %, in 48 hours	n=7 7,8 (4,8; 10,1)	n=10 20,8 (13; 28,7)	0,024
LFR, %, initially	n=9 87,8 (84,4; 90,5)	n=13 72,2 (68,8; 83,9)	0,004
LFR, %, in 48 hours	n=7 92,2(89,9;95,2)	n=10 83,6 (67,3; 90,9)	0,050
MFR, %, initially	n=9 9,6(8,1;13,9)	n=13 14,1 (13,1; 15,8)	0,021
MFR, %, in 48 hours	n=7 7,1 (2,5; 7,5)	n=10 11,45 (8; 17,8)	0,004
HFR, %, initially	n=9 1,6 (1,2; 1,7)	n=13 9,5 (2,8; 15,1)	0,029
HFR, %, in 48 hours	n=7 2,2 (0; 3)	n=10 7,7 (2,4; 11,9)	0,087
WBC, 10 ⁹ /l, initially	n=17 13,9 (7,33; 21,5)	n=23 17,09 (11,22; 22,33)	0,345
WBC, 10 ⁹ /l, in 48 hours	n=17 12,01 (7,77; 17,2)	n=14 14,13 (9,42; 17,5)	0,330
RET, %, initially	n=9 1,05 (0,78;1,41)	n=13 1,78 (1,09; 2,5)	0,052
RET, %, in 48 hours	n=7 0,68 (0,53; 0,82)	n=10 1,405 (0,56; 1,8)	0,063
RET, x10 ⁹ /l, initially	n=8 37,75 (26,5; 45,9)	n=13 75,5 (41,9; 83,2)	0,070
RET, x10 ⁹ /l, in 48 hours	n=7 22 (21; 46,3)	n=10 60,55 (49,1; 74,5)	0,039
Changing the number RET (T2-T1), x10 ⁹ /л,	n=7 -0,3 (-25,9; 2,2)	n=10 -11 (-17,8; 0,8)	0,922
Changing the number RET (T2-T1), %	n=7 -1,79 (-54,99; 5,77)	n=10 -13,37 (-26,61; 4,020)	0,845

Note: T — research point: T1 — initial value and T2 — after 48 hours; IG% — relative number of immature granulocytes in%; IG# — absolute number of immature granulocytes; MCHC — average hemoglobin content in erythrocyte; RDW-CV — erythrocyte distribution index; IRF — immature reticulocytes; LFR — low fluorescent (mature) reticulocytes; MFR — medium fluorescent reticulocytes (at the stage of intermediate maturity); HFR — highly fluorescent (very immature) reticulocytes; WBC — leukocytes; RET — reticulocytes.

ретикулоцитов снижалось в обеих группах, но оставалось более высоким у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (20,8 (13; 28,7)% vs 7,8 (4,8; 10,1)%, p=0,024). Схожая тенденция отмечена в отношении относительного количества средних ретикулоцитов (MFR, %) (Таблица 4).

Относительное количество зрелых ретикулоцитов (LFR, %) исходно было выше у пациентов с благоприятным исходом (p=0,004). В точке 2 отмечалось повышение данного показателя в обеих группах, и разница между группами не была статистически значимой (таблица 4).

В данной работе выполнен ROC-анализ ряда показателей, в результате чего идентифицированы некоторые потенциальные предикторы летального исхода.

- Оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA — AUC 0,692 [95 % ДИ 0,526; 0,828], p=0,0281. Значение шкалы SOFA >3 является фактором неблагоприятного исхода с чувствительностью 82 % и специфичностью 53 %.
- Уровень мочевины в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) — AUC 0,751 [95 % ДИ 0,560; 0,890], p=0,0055. Значение мочевины >14,5 ммоль/л является фактором неблагоприятного исхода с чувствительностью 77 % и специфичностью 64 %. Значимым показателем для прогнозирования летального исхода также является прирост мочевины на величину >2,5 ммоль/л в течение первых 48 часов от постановки диагноза — AUC 0,751 [95 % ДИ 0,560; 0,890], p=0,0072, чувствительность 61 % и специфичность 88 %.
- Уровень лактата при постановке диагноза (точка 1) и через 48 часов после (точка 2). Содержание лактата >4,6 ммоль/л в точке 1 (AUC 0,810 [95 % ДИ 0,621; 0,931], p=0,0003, чувствительность 67 % и специфичностью 93 %) и содержание лактата >3,7 ммоль/л в точке 2 (AUC 0,799 [95 % ДИ 0,591; 0,931], p=0,0013, чувствительность 63 % и специфичность 86 %) могут рассматриваться как прогностические признаки неблагоприятного исхода.
- Показатель относительного количества незрелых гранулоцитов в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) ≤0,9 % — AUC 0,762 [95 % ДИ 0,556; 0,905], p=0,0151, чувствительность 75 % и специфичность 86 %.
- Показатель абсолютного количества незрелых гранулоцитов в точке 2 (через 48 часов после постановки диагноза сепсис) ≤0,11*10⁹/л — AUC 0,735 [95 % ДИ 0,527; 0,887], p=0,0233, чувствительность 66 % и специфичность 78 %.
- Абсолютное количество ретикулоцитов (RET#) в точке 2 >46,3*10⁹/л предиктор летального исхода с AUC 0,800 [95 % ДИ 0,539; 0,951], p=0,0157, чувствительность 80 % и специфичность 85 %.

- Относительное количество незрелых ретикулоцитов (IRF, %): уровень >12,2% в точке 1 предиктор с AUC 0,855 [95% ДИ 0,640; 0,967], p=0,0001, чувствительность 100% и специфичность 67%; и >10,1% в точке 2 с AUC 0,829 [95% ДИ 0,571; 0,964], p=0,0032, чувствительность 80% и специфичность 85%.

- Относительное количество зрелых низкофлуоресцирующих ретикулоцитов (LFR, %): уровень ≤86,1% в точке 1 предиктор с AUC 0,863 [95% ДИ 0,650; 0,971], p=0,0001, чувствительность 100% и специфичность 66,7%; и ≤87% в точке 2 с AUC 0,786 [95% ДИ 0,524; 0,943], p=0,0171, чувствительность 70% и специфичность 85,7%.

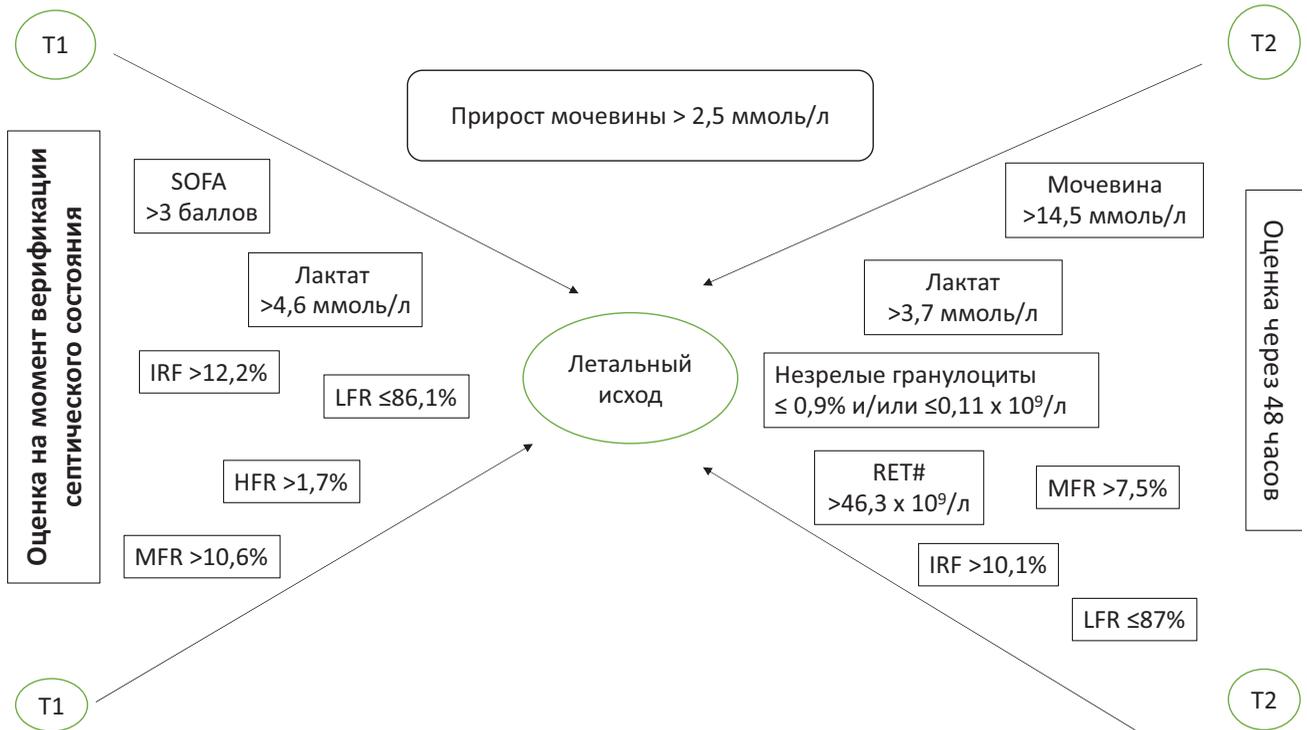


Рисунок 1. Факторы, повышающие вероятность летального исхода при респираторном сепсисе

Примечание: T1 — исходное значение и T2 — через 48 часов; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment, шкала оценки органной недостаточности, IRF — незрелые ретикулоциты, LFR — низкофлуоресцирующие ретикулоциты, MFR — среднефлуоресцирующие ретикулоциты, HFR — высокофлуоресцирующие ретикулоциты, RET# — ретикулоциты

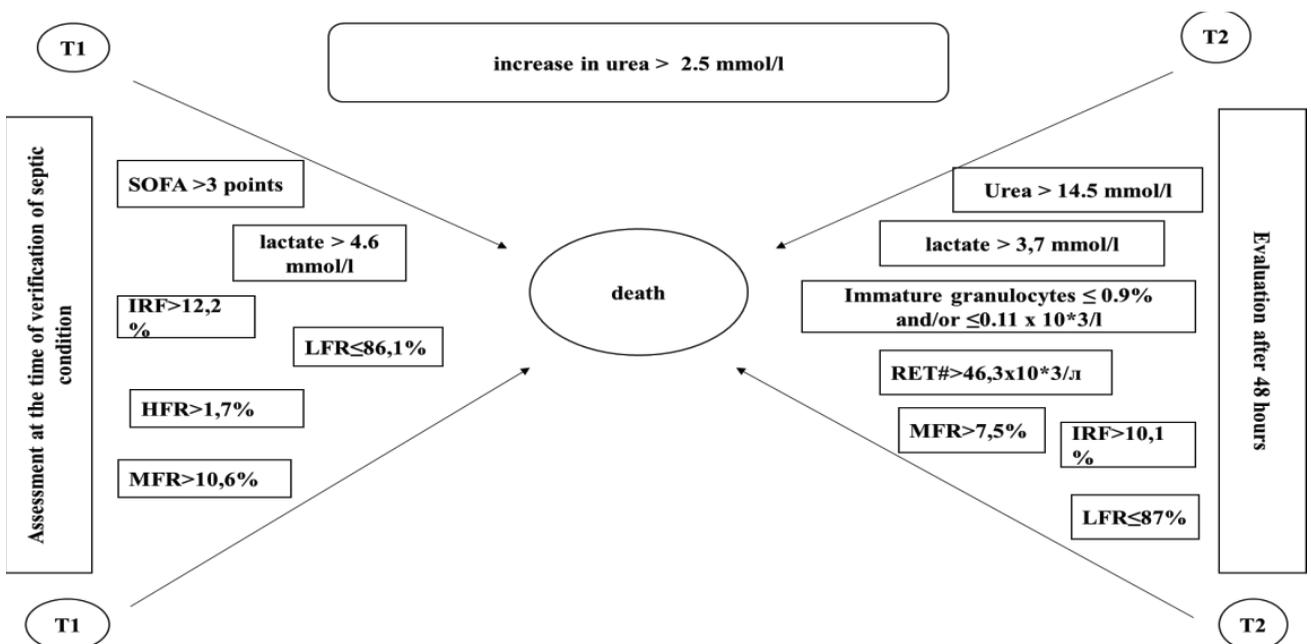


Figure 1. Factors that increase the likelihood of death in respiratory sepsis

Note: T1 — initial value and T2 — after 48 hours; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment, organ failure rating scale, IRF — immature reticulocytes, LFR — low fluorescent reticulocytes, MFR — medium fluorescent reticulocytes, HFR — highly fluorescent reticulocytes, RET# — reticulocytes

- Относительное количество ретикулоцитов средней степени зрелости (MFR, %): уровень >10,6% в точке 1 предиктор с AUC 0,795 [95% ДИ 0,571; 0,935], $p=0,0090$, чувствительность 100% и специфичность 66,7%; и >7,5% в точке 2 с AUC 0,914 [95% ДИ 0,676; 0,994], <0,0001, чувствительность 90% и специфичность 85,7%.
- Относительное количество очень незрелых ретикулоцитов с высоким показателем флуоресценции (HFR, %): уровень >1,7% в точке 1 предиктор с AUC 0,778 [95% ДИ 0,552; 0,925], $p=0,0229$, чувствительность 92,3% и специфичность 77,7%.

Схематически идентифицированные критические значения факторов, повышающих вероятность летального исхода, представлены на рисунке 1.

Обсуждение

Летальность пациентов с пневмониями, осложненными сепсисом достаточно высока. Актуальным остается поиск ранних предикторов летального исхода. По результатам выполненного нами исследования совокупная доля умерших пациентов с сепсисом на фоне пневмоний составила 57,5%. По данным ВОЗ на 2020 год летальность среди пациентов с сепсисом независимо от источника инфекции оценивается на уровне 27% в общих отделениях больниц и 42% в ОРИТ [12].

По данным метаанализа, включившего 13 исследований (80 520 участников), в которых оценивалась роль гендера как независимого прогностического фактора смертности у пациентов с сепсисом, поступивших в отделения интенсивной терапии, у женщин продемонстрирована несколько более высокая смертность от всех причин в течение 28-дневного периода (ОШ 1,18, 95% ДИ от 1,05 до 1,32) [13]. Несмотря на то, что в выполненном нами исследовании в группе с неблагоприятным исходом количество женщин несколько превышало число мужчин, статистически значимых различий получено не было.

Ряд авторов в качестве прогностических признаков указывает шкалу SOFA, наличие дисфункции более двух органов, этиологию сепсиса, уровень лактата и мочевины [14-17]. Полученные нами результаты также подтвердили, что балл по шкале SOFA >3 при постановке диагноза является значимым фактором неблагоприятного прогноза, с высоким значением AUC и высокой чувствительностью. Значения концентрации лактата в сыворотке крови >4,6 ммоль/л исходно и >3,8 ммоль/л через 48 часов также подтвердили себя в качестве предиктора неблагоприятного исхода у больных с сепсисом на фоне пневмонии. В выполненном исследовании продемонстрировано, что концентрация мочевины >14,5 ммоль/л, измеренная через 48 часов от момента верификации сепсиса, может выступать в качестве одного из прогностических маркеров летального исхода. При этом факт прироста концентрации мочевины в течение 48 часов после постановки диагноза на величину >2,5 ммоль/л, сам по себе был ассоциирован с летальным исходом в исследуемой группе пациентов.

Принципиально новым предиктором летального исхода при сепсисе может рассматриваться уровень незрелых гранулоцитов (IG). Доказано, что их увеличение при инфекционных заболеваниях и сепсисе и может служить одним из маркеров бактериального воспаления [18]. Однако, до настоящего момента не опубликованы данные исследований, в которых данный показатель и его изменение были бы рассмотрены в качестве потенциального предиктора тяжести и летальности у пациентов с сепсисом. В выполненном нами исследовании количество незрелых гранулоцитов (IG) <0,9% от числа лейкоцитов и <0,11x10⁹/л в периферической крови, полученное через 48 часов от момента верификации сепсиса, было ассоциировано с летальным исходом. Возможно, отсутствие адекватного увеличения доли незрелых гранулоцитов в общей популяции лейкоцитов у больных пневмонией в ранние сроки лечения сепсиса, может свидетельствовать о тенденции к истощению регенераторных возможностей иммунной системы в условиях ограниченных пролиферативных возможностей костного мозга. Таким образом, изучение характера поведения данного биомаркера при сепсисе может являться целью дальнейших исследований в области прогнозирования исходов заболевания и оценки эффективности фармакотерапии.

Результаты выполненного нами исследования также продемонстрировали целесообразность динамической оценки активности эритропоэза в ранние сроки лечения сепсиса у пациентов с пневмонией, основываясь на дифференцированном определении степени зрелости ретикулоцитов в периферической крови. Увеличение числа ретикулоцитов в периферической крови отражает активацию эритропоэза в красном костном мозге, что может наблюдаться в том числе и при ряде тяжелых инфекционных заболеваний и их осложнений, включая сепсис. Так, например, в исследовании Tóth J. и соавт. (2017) у самок свиней с септическим шоком на фоне инфекции *Escherichia coli* уже через 2 часа отмечался значимый рост числа ретикулоцитов в крови [19]. В исследовании Buoro S. и соавт. (2017), выполненном с участием 62 пациентов в ОРИТ, было установлено, что снижение относительного числа ретикулоцитов (%) было связано с риском развития септического состояния (ОШ=0,35, 95% ДИ от 0,14 до 0,87) в течение последующих 24 часов [20]. В настоящее время опубликовано ограниченное число исследований, в которых осуществлялась дифференцированная оценка ретикулоцитопозеоза с определением различных по степени зрелости форм ретикулоцитов при сепсисе. При этом ни в одном из них не оценивалась роль этих различных по степени зрелости клеток в качестве потенциальных предикторов летального исхода у больных с сепсисом. Так, в исследовании Türkmen D. и соавт. (2021) в группе критически больных септических пациентов отмечено более высокое содержание незрелых ретикулоцитов (IRF) по сравнению с группой здоровых добровольцев [21]. В связи с этим, полученные нами данные представляют особый интерес. Значительный рост в периферической крови в ранние сроки развития сепсиса доли незрелых

ретикулоцитов (IRF, %) и снижение доли низкофлуоресцирующих (LFR) зрелых форм могут быть ассоциированы с летальным исходом при сепсисе у больных тяжелой пневмонией. Безусловно требуются дополнительные исследования для оценки практического значения рутинной дифференцированной оценки степени зрелости ретикулоцитов при сепсисе. Однако, с учетом широкой доступности гемонализаторов, данный подход может быть оправдан для выявления пациентов высокого риска летального исхода.

Выводы

С целью выделения групп высокого риска летального исхода у госпитализированных пациентов с пневмонией в первые 48 часов от момента диагностики сепсиса помимо оценки органной дисфункции по шкале SOFA следует осуществлять динамический контроль таких биомаркеров, как уровень мочевины, лактата, уровень незрелых гранулоцитов и ретикулоцитов.

Вклад авторов:

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

Родионова Ю.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>): разработка концепции, сбор данных и обработка материала, написание текста рукописи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки рукописи к печати

Старовойтова Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): научное руководство, написание текста рукописи, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Федосенко С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): научное руководство, разработка концепции, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Нестерович С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): научное руководство, разработка концепции, организационно — административная деятельность

Иванова А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7948-1665>): статистический анализ научной работы, редактирование

Аржаник М.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>): статистический анализ научной работы, редактирование

Семенова О.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>): статистический анализ научной работы, редактирование

Зима А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>): научное руководство, разработка концепции, научное редактирование текста статьи

Винокурова Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): сбор данных и обработка материала, анализ научной работы

Денисова О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1652-9622>): анализ научной работы

Author Contribution:

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

Rodionova Yu.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-6968>): concept development, data collection and material processing, writing the text of the manuscript, interaction with the editors in the process of preparing the manuscript for publication

Starovoitova E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>): scientific supervision, writing the manuscript, critically revising the article for important intellectual content

Fedosenko S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>): scientific supervision, concept development, critical revision of the article for important intellectual content

Nesterovich S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>): scientific leadership, concept development, organizational and administrative activities

Ivanova A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7948-1665>): statistical analysis of scientific work, editing

Arzhanik M.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>): statistical analysis of scientific work, editing

Semenova O.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>): statistical analysis of scientific work, editing

Zima A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>): scientific supervision, concept development, scientific editing of the article text

Vinokurova D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>): data collection and material processing, analysis of scientific work

Denisova O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1652-9622>): analysis of scientific work

Список литературы/References:

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень от 09.12.2020 г. [Электронный ресурс] URL: 15. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (дата обращения 02.08.2023). World Health Organization. Newsletter dated 12/09/2020 [Electronic resource] URL: 15. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (date of the application: 02.08.2023) [In Russian]
2. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России 2019. Москва: Федеральная служба государственной статистики. 2019; 171 с. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. Healthcare in Russia 2019. Moscow: Federal State Statistics Service. 2019; 171 p. [In Russian]
3. Малков П.В. Российский статистический ежегодник. Москва: Федеральная служба государственной статистики. 2019; 713 с. Malkov P.V. Russian statistical yearbook. Moscow: Federal State Statistics Service. 2019; 713 p. [In Russian]
4. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Anane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Руднов В.А., Кулабухов В.В. СЕПСИС-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(4): 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. SEPSIS-3: updated key points, potential issues and next practical steps. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2016; 13(4): 4-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>. [in Russian]

7. Kim WY, Lee YJ, Yeon Lim S, et al. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Dec; 79(12): 1356-65. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002460.
8. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1; 5(1): 4-11. doi: 10.4161/viru.27372. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382.
9. Ren, Y., Zhang, L., Xu, F. et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med* 22, 17 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01809-8>.
10. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Значение незрелых гранулоцитов в диагностике инфекционно-воспалительных процессов у кардиохирургических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 5: 25-29. Petrova O.V., Shashin S.A., Tarasov D.G. The importance of immature granulocytes in the diagnosis of infectious and inflammatory processes in cardiac surgery patients *CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS.* 2014; 5: 25-29. [in Russian]
11. Ünal Y, Tuncal S, Küçük B, et al. An effective and reliable marker in grading the severity of acute cholecystitis: Increased immature granulocyte percentage. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022 Dec; 28(12): 1716-1722. doi: 10.14744/tjtes.2021.86322. PMID: 36453788; PMCID: PMC10198320.
12. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis Current evidence, identifying gaps and future directions. 9 September 2020; 55 p. [Electronic resource]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334216/9789240010789-eng.pdf?sequence=1> (date of the application: 09.09.2023).
13. Lopez-Alcalde J, Antequera Martín A, Stallings E, et al. Evaluation of the role of sex as a prognostic factor in critically ill adults with sepsis: systematic review protocol. *BMJ Open.* 2020 May; 10(5): e035927. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035927. PMID: 32381536; PMCID: PMC7223151.
14. Кочкин А.А., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б. и др. Предикторы летального исхода у пациентов с рефрактерным септическим шоком. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18(3): 30-35. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35. Kochkin A.A., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., et al. Predictors of death in patients with refractory septic shock. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2021; 18(3): 30-35. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-30-35. [in Russian]
15. Vélez JW, Aragon DC, Donadi EA, et al. Risk factors for mortality from sepsis in an intensive care unit in Ecuador: A prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Mar 18; 101(11): e29096. doi: 10.1097/MD.00000000000029096. PMID: 35356943.
16. Azkárate I, Choperena G, Salas E, et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med Intensiva.* 2016 Jan-Feb; 40(1): 18-25. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medint.2015.01.006. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25746120.
17. Han D, Zhang L, Zheng S, et al. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio for Septic Shock: An Analysis of the MIMIC-III Clinical Database. *Biomed Res Int.* 2021 May 22; 2021: 5595042. doi: 10.1155/2021/5595042. PMID: 34095304; PMCID: PMC8164535.
18. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017 Nov; 50(16-17): 956-958. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014. Epub 2017 May 25. PMID: 28552399.
19. Tóth J, Debreceni IB, Berhész M, et al. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an Escherichia coli induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 66(3): 249-259. doi: 10.3233/CH-170271. PMID: 28482628.
20. Buoro S, Manenti B, Seghezzi M, et al. Innovative haematological parameters for early diagnosis of sepsis in adult patients admitted in intensive care unit. *J Clin Pathol.* 2018 Apr; 71(4): 330-335. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204643. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28824010.
21. Türkmen D, Özsoylu S, Akyıldız BN. Comparison of the value of immature reticulocyte and immature platelet in the diagnosis of sepsis. *Pediatr Int.* 2022 Jan; 64(1): e14882. doi: 10.1111/ped.14882. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34407299.



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: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153

УДК 616-006.441-085-06:616.12-07

EDN: YKJERL



Г.Р. Гиматдинова*, О.Е. Данилова, И.Л. Давыдкин,
О.А. Рубаненко, Т.Ю. Степанова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ПРОГРАММНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

G.R. Gimatdinova*, O.E. Danilova, I.L. Davydkin,
O.A. Rubanenko, T.Y. Stepanova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Samara, Russia

Assessment of Clinical and Diagnostic Indicators of Cardiovascular Toxicity in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas in the Course of Programmatic Antitumor Therapy

Резюме

Цель исследования. Изучить ассоциацию клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой иммунохимиотерапии. **Материалы и методы.** Проспективно было отобрано 72 пациента с подтвержденным диагнозом «индолентная неходжкинская лимфома», которым показано проведение противоопухолевого лечения по схеме R-СНОР. Пациенты были обследованы в два визита: V1 — на старте и V2 — после 6 курсов терапии. В процессе наблюдения пациенты были поделены на 2 группы: основную — с признаками сердечно-сосудистой токсичности (21 пациент, 16 (76,2%) мужчин, средний возраст 55,2 (9,8) лет) и контрольную — без нее (51 пациент, 21 (41,2%) мужчин, средний возраст 53,7(13,6) лет. Кардиоваскулярная токсичность верифицировалась на основании сочетания жалоб с изменениями в сократительной способности миокарда: снижения фракции выброса левого желудочка >10% от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижения продольной систолической деформации левого желудочка >12% от исходного уровня. **Результаты.** По окончании основного лечения в обеих группах наблюдения отмечено статистически значимое увеличение QTc. Значимо менялось значение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка у пациентов основной группы при одномоментном отсутствии ключевых сдвигов в отношении фракции выброса левого желудочка. Наиболее чувствительным лабораторным показателем кардиоваскулярной токсичности оказался NT-proBNP, концентрация которого статистически значимо увеличивалась у основной группы пациентов. **Заключение.** Расширение минимальной диагностической панели и комплексный подход к верификации кардиоваскулярной токсичности у пациентов онкогематологического профиля, получающих потенциально токсичную для сердечно-сосудистой системы терапию, позволит существенно улучшить показатели эффективности работы ключевых служб здравоохранения, снизить финансовые расходы на нивелирование осложнений и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, кардиотоксичность, кардиоонкология, онкогематология, НХЛ

Конфликт интересов

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

*Контакты: Гелия Рифкатовна Гиматдинова, e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

*Contacts: Geliya R. Gimatdinova, e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ПРОГРАММНОЙ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2024; 14(2): 144-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153. EDN: YKJERL

Abstract

Introduction. Standard antitumor immunochemotherapy used in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas has clinically significant cardiovascular toxicity for patients. Modern medicine of the XXI century dictates the need for oncological specialists to closely monitor the state of the cardiovascular system of patients with malignant neoplasms, expanding the diagnostic panel with regard to early verification at the stage of subclinical changes. **The purpose of the study.** To study the association of clinical and diagnostic indicators of cardiovascular toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphomas undergoing programmatic antitumor therapy. **Materials and methods.** 72 patients with a confirmed diagnosis of indolent non-Hodgkin's lymphoma were prospectively selected, who were shown to undergo antitumor treatment according to the R-CHOP scheme. The patients were examined in two visits: at the start and after 6 courses of therapy. During the follow-up, patients were divided into 2 groups: the main group with signs of cardiovascular toxicity (21 patients, 16 (76.2%) men, average age 55.2 (9.8) years) and the control group without it (51 patients, 21 (41.2%) men, average age 53.7 (13.6) years). Cardiovascular toxicity was verified based on a combination of complaints with changes in myocardial contractility: a decrease in the left ventricular ejection fraction >10% from baseline or in absolute terms less than 53% and/or a decrease in longitudinal systolic deformation of the left ventricle >12% from baseline. **Results.** At the end of the main treatment, a statistically significant increase in QTc was noted in both follow-up groups. The value of global longitudinal systolic deformity of the left ventricle significantly changed in patients of the main group with the simultaneous absence of key shifts in relation to the ejection fraction of the left ventricle. The most sensitive laboratory indicator of cardiovascular toxicity was NT-proBNP, the concentration of which increased statistically significantly in the main group of patients. **Conclusion.** The expansion of the minimum diagnostic panel and an integrated approach to verifying cardiovascular toxicity in patients with oncohematological profile receiving potentially toxic therapy for the cardiovascular system will significantly improve the performance of key health services, reduce financial costs for leveling complications and improve the quality of life of patients.

Key words: cardiovascular toxicity, cardiotoxicity, cardiology, hematology, NHL

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.02.2024

Accepted for publication on 25.03.2024

For citation: Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L. et al. Assessment of Clinical and Diagnostic Indicators of Cardiovascular Toxicity in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas in the Course of Programmatic Antitumor Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 144-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153. EDN: YKJERL

КТ — кардиоваскулярная токсичность, ЭКГ — электрокардиограмма, ТТЭ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, НХЛ — неходжкинские лимфомы, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиографическое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПД ЛЖ — продольная систолическая деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, ИМТ — индекс массы тела, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — объем левого предсердия, ВТ — дистальный диаметр выносящего тракта, ПП — объем правого предсердия

Введение

В современной медицине большое внимание уделяется разработке новых лекарственных препаратов, значительно улучшающих показатели общей выживаемости среди пациентов со злокачественными новообразованиями. Несмотря на расширение возможностей терапии онкологических заболеваний, некоторые соединения, применяемые в лечении пациентов целевой группы, оказывают токсический эффект на здоровые клеточные структуры и органы в целом. Наиболее распространенным нежелательным явлением среди всех противоопухолевых препаратов является кардиоваскулярная токсичность (КТ) [1]. При этом некоторые химиотерапевтические агенты воздействуют на сердечно-сосудистую систему очень ограниченно, а другие — достаточно широко, охватывая ионные каналы,

рецепторы и нейромедиаторы. В настоящее время активно изучаются разнообразные предикторы КТ: лабораторные, инструментальные, генетические. Для пациентов, находящихся в процессе противоопухолевой терапии, предусмотрено проведение базовой оценки работы сердечно-сосудистой системы путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭ), анализа некоторых лабораторных маркеров (высокочувствительные тропонины, натрийуретические пептиды и др.).¹

Число случаев впервые выявленных злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2022 г. составило 624 835, среди которых на долю лимфатической и кроветворной ткани приходится 5,7% [2]. Среди всех онкогематологических заболеваний значимое место занимают неходжкинские лимфомы (НХЛ),

¹ 2022 European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4229–4361, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

которые, согласно статистическим данным 2020 года были верифицированы у 544 000 граждан во всем мире [3]. Для пациентов с установленным диагнозом НХЛ предполагается несколько вариантов лечения: применение стандартной программной химиотерапии, лучевая нагрузка на пораженные области, использование таргетных препаратов, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или (чаще) сочетание нескольких предложенных вариантов.² Безусловно, в виду некоторых ограничений, (лекарственных и/или профессиональных) в регионах России широко распространена стандартная противоопухолевая иммуннохимиотерапия, которая состоит из комбинации нескольких лекарственных препаратов, каждый из которых по-своему влияет на работу сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: изучить ассоциацию клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой иммуннохимиотерапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В период с января 2022 года по сентябрь 2023 года проведено исследование, которое было посвящено изучению ассоциации клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой терапии. На базах Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Высшего Образования «Самарский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «СамГМУ») Минздрава России и Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «СО-КОД») реализовалось наблюдательное исследование «случай-контроль» с участием 72 пациентов с установленным диагнозом В-клеточная неходжкинская фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, которым показано проведение 6 курсов иммуннохимиотерапии в режиме R-СНОР: Ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно (день 0 или 1), Доксорубин 50 мг/м² в/в капельно (день 1), Циклофосфамид 750 мг/м² в/в капельно (день 1), Винкристин 1,4 мг/м² суммарно не более 2 мг (день 1), Преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22-й день. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденный целевой диагноз с наличием показаний к терапии; неотягощенный сердечно-сосудистый анамнез; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; наличие декомпенсированных сопутствующих патологий; терапия кардиотоксичными препаратами в анамнезе;

положительный результат стресс-ЭхоКГ. Критерии исключения: появление осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты; появление состояний и/или заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования. Предварительно был проведен расчет размера выборки в программе MedCalc (версия 20.104, MedCalc Software Ltd). При ошибке первого рода 0,05 и ошибке второго рода 0,2 (мощности исследования 80%) с учетом частоты выявления кардиотоксичности в популяции, равным 30% и соотношении двух групп 1:2, размер выборки составил 72 пациента.

Все пациенты в ходе исследования были поделены на две группы: основную составили пациенты с проявлениями КТ (21 пациент, средний возраст 55,2 (9,8) (M (SD)) лет, из них мужчин — 16 (76,2%)), контрольную — без сердечно-сосудистых осложнений (51 пациент, средний возраст 53,7(13,6) лет, из них 21 (41,2%) мужчин). Согласно мнению Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности (2021), КТ верифицируется в случаях снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >10% от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижения продольной систолической деформации левого желудочка (ПД ЛЖ) >12% от исходного уровня [4]. Пациенты с такими параметрическими показателями сократительной способности миокарда в сочетании с клиническими проявлениями были отнесены в основную группу пациентов. Исследование не предполагало детальное описание исходной клинической характеристики групп пациентов (включая анализ степени артериального давления) в виду демонстрации ограниченной части проводимой работы в рамках реализуемой клинической апробации. Общий период наблюдения за каждым пациентом составил 6 месяцев. Первичной конечной точкой считался факт развития КТ.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось: сбор жалоб; проведение физикального осмотра; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Fukuda FX-7102 (Япония, Fukuda Denshi Co.); выполнение ТТЭ с анализом ПД ЛЖ в положении лежа на боку через левый парастернальный и апикальный доступы на аппарате Mindray Resona I9 (Китай, Mindray)³; исследование предполагаемых лабораторных маркеров КТ (тропонин Т, креатинфосфокиназа, миоглобин, С-реактивный белок, общий холестерин, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)) в два этапа: до начала лечения, после 6 курсов терапии по завершению лечения. Учитывая отсутствие пациентов из умеренной, высокой и очень высокой группы риска возникновения КТ на этапе включения в исследование, целевые показатели в динамике оценивались по окончании основного лечения. Полученная информация регистрировалась в индивидуальной регистрационной карте.

² 2020 Клинические рекомендации по нозологии «Фолликулярная лимфома» https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/151_1

³ Отто, К. М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство : перевод с английского / К. М. Отто ; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикина, Т.Ю. Кулагинной, В.С. Никифорова, В.А. Сандрикова. Москва: Логосфера. 2019; 1352 с. ISBN 978-5-98657-064-8. EDN BUANUQ.

Этические аспекты

В представленном исследовании отражена ограниченная часть данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Метод раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами». Все включенные в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Возможные риски от участия в исследовании одинаковы с пациентами, не включенными в исследование. Дополнительных рисков от участия в исследовании не предусмотрено.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM Statistics SPSS 26 версия (USA). Оценка данных произведена методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при подчинении закону нормального распределения (M (SD), медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля при отклонении признака от нормального распределения, качественные показатели — в виде абсолютного числа пациентов и доли (%). Среди методов непараметрической статистики для двух несвязанных совокупностей использовался t критерий Стьюдента при нормальном распределении признака, критерий U Манна — Уитни — для признаков с распределением, отличным от нормального, для связанных переменных двух групп — критерий Вилкоксона. Оценка значимости различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности. В случае, если количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было 10 и более, использовался хи-квадрат, если количество наблюдений от 5 до 9 — использовалась поправка Йейтса на непрерывность, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек — точечный тест Фишера.

Построение модели проводилось с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки предсказательной способности модели рассчитывался коэффициент детерминации Найджелкерка, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, диагно-

стическая значимость, также проводился ROC-анализ с расчетом показателя AUC. Анализ взаимосвязи предикторов, вошедших в модель, с вероятностью исхода КТ представлен в виде отношения шансов и их 95 % доверительного интервала, рассчитывались как однофакторные ОШ (unadjusted — определялись с помощью однофакторной логистической регрессии), так и взаимно согласованные оценки (adjusted — на основе построенной многофакторной модели).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование, посвященное изучению ассоциации клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами, находящихся в процессе программной противоопухолевой терапии по схеме R-CHOP. Все пациенты прошли этап верификации заболевания, соответствовали критериям включения и не имели признаков, которые относятся к перечню невключения. В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа групп с КТ и без данного осложнения по основным клиническим показателям.

Оценивая ключевые сравнительные характеристики в группах, было выявлено, что пациенты были сопоставимы по схеме потенциально кардиотоксичной терапии, возрасту и факту табакокурения ($p > 0,05$). Пациенты из основной группы, у которых в процессе лечения основного заболевания появились сердечно-сосудистые осложнения на этапе включения в исследование имели больший индекс массы тела ($p=0,015$), а также среди них чаще встречались мужчины ($p=0,007$).

Согласно анализу электрокардиографических показателей (таблица 2), выполненных в два этапа, зафиксирован более низкий уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) до инициации терапии в сочетании с его условным нарастанием в контрольной группе пациентов при одномоментном сохранении в пределах нормальных значений. Более значимые изменения наблюдались в отношении скорректированного интервала QT (QTc): увеличение его продолжительности в обеих группах наблюдения по окончании противоопухолевого лечения ($p=0,020$ и $p=0,014$ в группах соответственно). При анализе остальных параметров статистически значимых сдвигов не выявлено.

Таблица 1. Ключевая характеристика включенных в исследование пациентов
Table 1. Key characteristics of the patients included in the study

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Возраст, полных лет / (Age, full years) *	55,2 (9,8)	53,7 (13,6)	0,597
ИМТ, кг/м ² / (BMI, kg/m ²)	24,2 (22,1;27,4)	22,1 (20,9;24,4)	0,015
Пол, м/ж, / (Floor, m/w), n (%)	16 (76,2) / 5 (23,8)	21 (41,2) / 30 (58,8)	0,007
Курение / (Smoking), n (%)	10 (47,6) / 11 (52,4)	13 (25,5) / 38 (74,5)	0,095

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела

Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)

Abbreviations: BMI — body mass index

Таблица 2. Результаты электрокардиографического исследования в исследуемых группах
Table 2. The results of electrocardiographic examination in the study groups

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
ЧСС до лечения, /мин / (HR before treatment, /min)	75,0 (69,0;84,0)	70,0 (59,0;75,0)	0,033
ЧСС после 6 курсов ИХТ, /мин / (HR after 6 courses of treatment, /min)	74,0 (68,0;90,0)	75,0 (62,0;81,0)	0,413
	p=0,0709	p=0,043	
PQ до лечения, мсек / (PQ before treatment, msec)	120,0 (100,0;150,0)	147,0 (110,0;190,0)	0,087
PQ через 6 месяцев лечения, мсек / (PQ after 6 months of treatment, msec)	110,0 (100,0;200,0)	160,0 (120,0;178,0)	0,232
	p=0,481	p=0,847	
QRS до лечения, мсек / (QRS before treatment, msec)	96,0 (90,0;100,0)	90,0 (80,5;100,0)	0,288
QRS через 6 месяцев лечения, мсек / (QRS after 6 months of treatment, msec)	90,0 (80,0;100,0)	90,0 (80,0;100,0)	0,775
	p=0,460	p=0,809	
QTc до лечения, мсек / (QTc before treatment, msec)	360,0 (245,0;411,0)	333,0 (218,0;384,5)	0,193
QTc через 6 месяцев лечения, мсек / (QTc after 6 months of treatment, msec)	411,0 (210,0;455,0)	345,0 (278,0;409,5)	0,139
	p=0,020	p=0,014	

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений; ИХТ — иммунохимиотерапия; PQ — интервал PQ; QRS — комплекс QRS; QTc — скорректированный интервал QT

Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)

Abbreviations: HR — heart rate; PQ — PQ interval; QRS — QRS complex; QTc — corrected QT interval

В таблице 3 представлены данные эхокардиографического исследования, полученные в ходе проведения ТТЭ.

Сравнительный анализ до начала терапии показал, что в группе с КТ большее значение ($p < 0,05$) имели конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), дистальный диаметр выносящего тракта (ВТ), объем правого предсердия (ПП) по сравнению с группой без осложнения, при этом изучаемые параметры демонстрируют значения в пределах популяционной нормы⁴. По окончании противоопухолевой терапии основного заболевания через 6 месяцев наблюдения значимыми гемодинамическими показателями ($p < 0,05$) оставались КСР, КСО, ИММЛЖ, объем ЛП, дистальный диаметр ВТ, объем ПП. В дополнение к этому, важно отметить, что ПД ЛЖ статистически значимо ($p=0,003$ и $p=0,080$ в группах соответственно) снижалась в обеих группах наблюдения в результате лечения кардиотоксическими соединениями.

Показатели сократительной способности миокарда дополнялись проведением их прямого корреляционно-анализа с потенциальными лабораторными маркерами КТ (таблица 4).

На старте терапии злокачественного новообразования, согласно результатам проведенного исследования, пациенты из основной группы наблюдения имели более высокий уровень общего холестерина, креатинфосфокиназы (КФК) и КФК (МВ), чем пациенты из группы контроля, однако значения оставались в пределах нормальных значений. Подобные изменения в основной группе наблюдения по окончании 6 курсов противоопухолевой терапии сохранялись в отношении общего холестерина и КФК (МВ). Также через 6 месяцев терапии наблюдалось статистически значимое

увеличение уровня NT-proBNP ($p=0,008$) в основной группе наблюдения.

Одним из способов оценки проявления КТ среди всех пациентов, включенных в исследование, являлся сбор жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 5).

Поскольку основное разделение пациентов было основано на наличии признаков КТ, ключевые клинические проявления в статистически значимом количестве были в большей степени зарегистрированы в основной группе пациентов ($p < 0,05$). Статистических различий по группам в отношении тромботических событий получено не было.

Нами была разработана прогностическая модель для определения наличия КТ, возникающей на протяжении 6 месяцев в ходе терапии, в зависимости от клинико-диагностических факторов, оцененных до начала терапии, методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 70,7% дисперсии наличия КТ определяются факторами, включенными в модель. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 6.

Пороговое значение логистической функции Р составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск развития КТ. При значениях $P < 50\%$ — низкий риск развития КТ. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 66,7% и 94,1%, соответственно. Положительная прогностическая ценность — 82,4%, отрицательная прогностическая ценность — 87,3%. Диагностическая значимость — 86,1%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза наличия КТ и значения логистической регрессионной функции, составила 0,948 (0,024) с 95% ДИ 0,900-0,995. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

⁴ https://scardio.ru/content/Guidelines/recommendations_structure_heart_2012.pdf

Таблица 3. Эхокардиографические показатели исследуемых пациентов
Table 3. Echocardiographic parameters of the studied patients

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
КСР до лечения, мм / (LVESD before treatment, mm)	32,1 (32,0;39,0)	30,0 (27,0;32,8)	0,001
КСР через 6 месяцев лечения, мм / (LVESD after 6 months of treatment, mm)	34,0 (31,0;39,0) p=0,686	30,0 (27,0;33,0) p=0,886	<0,001
КДР до лечения, мм / (LVEDD before treatment, mm)	49,0 (41,0;52,0)	45,0 (37,5;48,0)	0,03
КДР через 6 месяцев лечения, мм / (LVEDD after 6 months of treatment, mm)	46,0 (41,0;51,0) p=0,270	44,0 (40,0;47,0) p=0,229	0,135
ИММЛЖ до лечения, г/м ² / (LVMMI before treatment, g/m ²)	89,0 (77,0;100,0)	74,0 (66,0;79,0)	<0,001
ИММЛЖ через 6 месяцев лечения, г/м ² / (LVMMI after 6 months of treatment, g/m ²)	87,0 (75,0;102,0) p=0,431	72,0 (64,0;79,5) p=0,321	0,002
КДО до лечения, мл / (LVEDV before treatment, ml)	98,0 (90,0;114,0)	86,0 (71,0;97,0)	0,013
КДО через 6 месяцев лечения, мл / (LVEDV after 6 months of treatment, ml)	94,0 (77,0;110,0) p=0,244	87,0 (73,5;94,5) p=0,118	0,077
КСО до лечения, мл / (LVESV before treatment, ml)	59,0 (47,0;71,0)	44,0 (31,5;49,0)	0,001
КСО через 6 месяцев лечения, мл / (LVESV after 6 months of treatment, ml)	52,0 (38,0;70,0) p=0,211	41,0 (35,0;50,5) p=0,846	0,019
ФВЛЖ до лечения, % / (LVEF before treatment, %)	55,0 (52,0;63,0)	58,0 (53,0;63,0)	0,49
ФВЛЖ через 6 месяцев лечения, % / (LVEF after 6 months of treatment, %)	54,0 (45,0;61,0) p=0,217	57,0 (52,0;61,0) p=0,079	0,368
Объем ЛП до лечения, мл/м ² / (LA volume before treatment, ml/m ²)	32,0 (31,0;35,0)	29,0 (27,0;32,0)	0,002
Объем ЛП через 6 месяцев лечения, мл/м ² / (LA volume after 6 months of treatment, ml/m ²)	32,0 (30,0;33,0) p=0,039	27,0 (24,0;32,0) p=0,041	0,015
Проксимальный D ВТ до лечения, мм / (VROT2 before treatment, mm)	30,0 (29,0;33,0)	29,0 (27,0;32,0)	0,146
Проксимальный D ВТ через 6 месяцев лечения, мм / (VROT2 after 6 months of treatment, mm)	31,0 (28,0;34,0) p=0,835	29,0 (27,0;32,0) p=0,732	0,136
Дистальный D ВТ до лечения, мм / (VROT1 before treatment, mm)	25,0 (22,0;28,0)	22,0 (20,0;23,5)	0,002
Дистальный D ВТ через 6 месяцев лечения, мм / (VROT1 after 6 months of treatment, mm)	24,0 (22,0;28,0) p=0,875	22,0 (21,0;24,5) p=0,106	0,037
Объем ПП до лечения, мл/м ² / (RA volume before treatment, ml/m ²)	29,0(25,0;32,0)	24,0(21,0;27,0)	0,002
Объем ПП через 6 месяцев лечения, мл/м ² / (RA volume after 6 months of treatment, ml/m ²)	28,0(24,0;32,0) p=0,888	24,0(21,0;27,5) p=0,041	0,016
ЛА до лечения, мм рт.ст. / (PA before treatment, mmHg)	25,0 (22,0;28,0)	22,0 (17,0;27,0)	0,166
ЛА через 6 месяцев лечения, мм рт.ст. / (PA after 6 months of treatment, mmHg)	24,0 (21,0;31,0) p=0,590	22,0 (15,5;25,5) p=0,152	0,108
GLS LV до лечения, % / (GLS LV before treatment, %)	[21,1 (19,7;22,4)]	[21,0 (20,5;22,0)]	0,921
GLS LV через 6 месяцев лечения, % / (GLS LV after 6 months of treatment, %)	[17,0 (14,0;21,0)] p=0,003	[20,7 (19,0;21,5)] p=0,080	0,001

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD)

Сокращения: КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ВТ — выносящий тракт; ПП — правое предсердие; GLS LV — global longitudinal strain, продольная систолическая деформация левого желудочка

Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD)

Abbreviations: LVESD — left ventricular end-systolic diameter; LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter; LVMMI — left ventricular mass index of the myocardium; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume, LVESV — left ventricular end-systolic volume; LVEF — the ejection fraction of the left ventricle; LA — the left atrium; VROT1 — distal right ventricular outflow tract; VROT2 — proximal right ventricular outflow tract; RA — the right atrium; PA — pulmonary artery; GLS LV — global longitudinal strain, longitudinal systolic deformity of the left ventricle

Таблица 4. Лабораторные показатели работы сердечно-сосудистой системы
Table 4. Laboratory indicators of the cardiovascular system

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Общий холестерин до лечения, ммоль/л / (Total cholesterol before treatment, mmol/l)	4,7(4,14;5,2)	4,1(3,41;4,45)	0,003
Общий холестерин через 6 месяцев лечения, ммоль/л / (Total cholesterol after 6 months of treatment, mmol/l)	5,2(4,4;7,9)	4,13(3,35;5,0)	0,002
	p=0,0110	p=0,030	
КФК до лечения, Ед/л / (CPK before treatment, Units/l)	110,0(97,0;114,0)	84,0(69,0;107,0)	0,033
КФК через 6 месяцев лечения, Ед/л / (CPK after 6 months of treatment, Units/l)	91,0(57,0;109,0)	75,0(59,5;92,5)	0,321
	p=0,022	p=0,008	
КФК(МВ) до лечения, Ед/л / (CPK (MV) before treatment, Units/l)	22,0(21,0;25,0)	16,0(12,0;21,0)	<0,001
КФК(МВ) через 6 месяцев лечения, Ед/л / (CPK (MV) after 6 months of treatment, Units/l)	22,0(21,0;31,0)	16,5(12,5;21,0)	0,002
	p=0,375	p=0,605	
Миоглобин до лечения, мкг/л / (Myoglobin before treatment, mcg/l)	47,0(37,0;51,0)	39,0(27,0;50,5)	0,152
Миоглобин через 6 месяцев лечения, мкг/л / (Myoglobin after 6 months of treatment, mcg/l)	50,0(34,0;67,0)	41,0(22,5;52,5)	0,107
	p=0,422	p=0,521	
Тропонин до лечения, пг/мл / (Troponin before treatment, pg/ml)	10,1(8,7;12,4)	10,9(7,07;14,9)	0,771
Тропонин через 6 месяцев лечения, пг/мл / (Troponin after 6 months of treatment, pg/ml)	10,5(7,18;31,2)	11,1(8,85;52,5)	0,724
	p=0,131	p=0,503	
СРБ до лечения, мг/л / (CRP before treatment, mg/l)	2,2(0,5;4,3)	3,1(1,06;5,35)	0,111
СРБ через 6 месяцев лечения, мг/л / (CRP after 6 months of treatment, mg/l)	2,5(1,1;5,2)	3,2(2,05;5,25)	0,581
	p=0,204	p=0,564	
NT-proBNP до лечения, мг/мл / (NT-proBNP before treatment, mg/ml)	77,0(67,0;109,0)	74,0(46,5;100,5)	0,301
NT-proBNP через 6 месяцев лечения, мг/мл / (NT-proBNP after 6 months of treatment, mg/ml)	154,0(73,0;765,0)	55,0(39,0;88,0)	<0,001
	p=0,008	p=0,237	

Примечания. * — количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения M (SD).

Сокращения: КФК — креатинфосфокиназа; КФК (МВ) — форма креатинкиназы, которая содержится в сердечной мышце; СРБ — С-реактивный белок;

NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.

Notes. * — quantitative features are presented in the form of an arithmetic mean and standard deviation M (SD).

Abbreviations: CPK — creatine phosphokinase; CPK (MV) — a form of creatine kinase found in the heart muscle; CRP — C-reactive protein; NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone.

Таблица 5. Клинические проявления кардиоваскулярной токсичности
Table 5. Clinical manifestations of cardiovascular toxicity

Показатель (indicator)	Основная группа (main group), n=21	Контрольная группа (control group), n=51	p — значение (p — value)
Перебои в работе сердца / Heart failure, n (%)	13 (61,9%)	1 (2,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	17 (81,0%)	2 (3,9%)	<0,001
Отеки / Edema, n (%)	8 (38,1%)	1 (2,0%)	<0,001
Тромботические события / Thrombotic events, n (%)	3 (14,3%)	1 (2,0%)	0,072
Кардиалгии / Cardialgia, n (%)	11 (52,4%)	1 (2,0%)	<0,001
Гипотония / Hypotension, n (%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0,006

Стандартная программная противоопухолевая терапия, применяемая в лечении пациентов с неходжкинскими лимфомами, как правило, оказывает максимальный негативный эффект на сердечно-сосудистую систему. В систематическом обзоре 2022 года Maria Adriely Cunha Lima и соавт., в котором было проанализировано 32 009 пациентов со злокачественными новообразованиями, зарегистрировано всего 2255 случаев (8,3%) без КТ [5]. В работе Bin Lu и соавт. (2022),

проводивших оценку эффективности в отношении онкогематологической опухоли и влияние схемы (R)-CDOP на сердечно-сосудистую систему у пациентов с НХЛ, было выявлено, что частота КТ составила 7,45% (доверительный интервал (ДИ) = 4,86%-10,44%) [6].

Поскольку возникновение таких нежелательных явлений приводит к необходимости редукции дозы лекарственных препаратов и, часто, утрате ответа на проводимое лечение, выявление субклинических изменений

Таблица 6. Характеристики связи предикторов с вероятностью КТ
 Table 6. Characteristics of the relationship of predictors with the probability of CT

Предикторы Predictors	Однофакторный регрессионный анализ Single-factor regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Multivariate regression analysis	
	COR; 95% ДИ COR; 95% confidence interval	р-значение p-value	AOR; 95% ДИ AOR; 95% confidence interval	р-значение p-value
Пол / gender	4,570; 1,450-14,40	0,01		
ИМТ (BMI), / кг/м ² /kg/m ²	1,140; 1,010-1,290	0,034	1,314; 1,074-1,609	0,007
Курение / Smoking	2,660; 0,920-7,690	0,072		
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/l	2,770; 1,380-5,560	0,004	4,763; 1,427-15,90	0,011
КФК, Ед/л / KPC, Units/l	1,017; 1,001-1,034	0,041		
GLS LV, %	0,937; 0,727-1,208	0,616		
КСО, мл / LVESV, ml	1,088; 1,039-1,140	0,001	1,126; 1,044-1,213	0,002
КДО, мл / LVEDV, ml	1,028; 1,006-1,051	0,012		
КСР, мм / LVESD, mm	1,203; 1,067-1,357	0,003	1,296; 1,081-1,553	0,005
КДР, мм / LVESD, mm	1,087; 1,003-1,177	0,043		
ИММЛЖ, г/м ² / LVMMI, g/m ²	1,084; 1,036-1,135	0,001		
NT-proBNP, мг/мл, / mg/ml	1,003; 0,991-1,014	0,657		
Тропонин, пг/мл / Troponin, pg/ml	0,996; 0,899-1,037	0,34		
КФК(МВ) / КРК(МВ)	1,160; 1,040-1,280	0,005		
ЧСС, /мин / HR, /min	1,047; 1,009-1,088	0,016		

Примечания. Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ОХ — общий холестерин; КФК — креатинфосфокиназа; GLS LV — global longitudinal strain, продольная систолическая деформация левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; КСР — конечный систолический размер; КДР — конечный диастолический размер; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ЧСС — частота сердечных сокращений
Notes. Abbreviations: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; KPC — creatine phosphokinase; GLS LV — global longitudinal strain, longitudinal systolic deformity of the left ventricle; LVESV — left ventricular end-systolic volume; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume, LVESD — left ventricular end-systolic diameter; LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter; LVMMI — left ventricular mass index of the myocardium; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone B-type; heart rate — heart rate

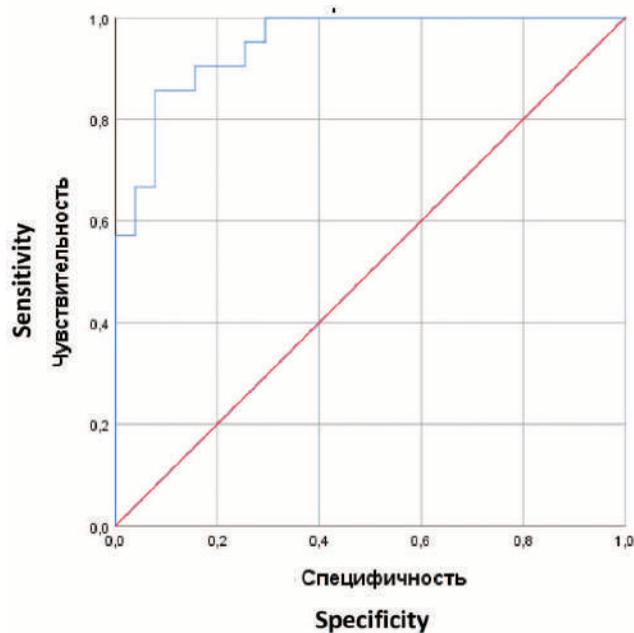


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность модели
 Figure 1. Sensitivity and specificity of the model

для обоснования последующего применения кардиопротективной стратегии, в настоящее время, остается, как никогда, актуальным. В зарубежной и отечественной литературе, на сегодняшний день, немало работ, посвященных попытке выявления прогностической значимости лабораторных, инструментальных и генетических предикторов КТ.

Одним из наиболее доступных и широко применяемых методов для выявления изменений в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов онкогематологического профиля, остается регистрация ЭКГ. Начиная с 90-х годов прошлого века было выявлено, что некоторые химиотерапевтические соединения существенно влияют продолжительность на QTc и вызывают фатальные нарушения ритма, включая внезапную коронарную смерть. В систематическом обзоре 2017 года, в котором проанализированы ЭКГ изменения у пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших таргетную терапию, удлинение QTc >500 мс. зафиксировано у 5,4 % пациентов с КТ [7]. В настоящем исследовании, включающем 72 пациента с НХЛ, также зарегистрировано значимое удлинение QTc в процессе нарастания кумулятивной противоопухолевой дозы (с 360,0 (245,0; 411,0) до 411,0 (210,0; 455,0), где p=0,020 в основной и с 333,0 (218,0; 384,5) до 345,0 (278,0; 409,5), где p=0,014 в контрольной группе).

Стандартная ТТЭ с оценкой ФВ ЛЖ рекомендуется в качестве первой линии для скрининга КТ всеми текущими опубликованными руководствами по онкологии и кардиологии. Согласно крупной работе Ainsley Ryan Yan Bin Lee с соавт. (2023), число случаев абсолютного снижения ФВ ЛЖ на 10 % от исходного уровня или снижения ФВ ЛЖ ниже 50 % у пациентов, получающих лечение, включающее антрациклиновые антибиотики, составило 17 % (ДИ: 11-24;71 %) [8]. В исследовании 2019 года Теплякова А.Т. с соавт. среди 176 женщин с раком молочной железы (РМЖ), получающих антрациклиновые антибиотики в составе противоопухолевой

терапии, существенных изменений ФВ ЛЖ согласно ТТЭ по сравнению с исходными данными получено не было [9]. Нормальные значения ФВ ЛЖ также были зафиксированы у 40 пациенток с РМЖ на протяжении 6 месяцев наблюдения в отечественной работе ученых из ФГБНУ «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» [10]. В настоящем исследовании, среди пациентов с НХЛ, проходивших терапию с доксорубицином, статистически значимых изменений в отношении ФВ ЛЖ на всем периоде наблюдения не получено.

Учитывая вариабельные показатели ФВ ЛЖ среди онкологических пациентов, а также интактность параметра до наступления необратимых изменений в миокарде, в современной медицинской литературе рекомендовано прибегать к более чувствительным методам диагностики КТ⁵. В настоящее время большие перспективы в отношении верификации субклинических проявлений сердечно-сосудистой токсичности демонстрирует анализ ПД ЛЖ. Исследование показателей сократительной способности миокарда у 1504 пациентов, получающих противоопухолевую терапию, демонстрировало, что снижение ПД ЛЖ на 10-15 % во время лечения является более информативным параметром для прогнозирования КТ по сравнению со стандартной оценкой ФВ ЛЖ [11]. Подобную гипотезу подтверждает крупный систематический обзор 21 исследования, в котором анализировались 1782 пациента с онкологическими заболеваниями, включая рак молочной железы, гематологические злокачественные новообразования или саркомы, получавших антрациклины с трастузумабом или без него [12]. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, не демонстрируют критических отклонений от мировой медицинской литературы: у пациентов с НХЛ выявлено статистически значимое снижение уровня ПД ЛЖ в ходе проведения противоопухолевой иммунохимиотерапии (с |21,1 (19,7;22,4)| до |17,0 (14,0;21,0)|, где $p=0,003$ в основной и с |21,0 (20,5;22,0)| до |20,7 (19,0;21,5)|, где $p=0,080$ в контрольной группе пациентов).

В отношении диагностики КТ на основании лабораторных предикторов в настоящее время существует неоднозначное мнение. При исследовании отечественными учеными пациентов, получающих лечение антрациклиновыми лекарственными препаратами, в том числе 74 пациентов с неходжкинскими лимфомами, выявлено значимое увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP ($p < 0,0001$) [13]. Согласно зарубежным литературным данным доказано, что уровень NT-proBNP >900 пг/мл является маркером возникновения тяжелых сердечно-сосудистых событий у пациентов с неходжкинскими лимфомами [14]. Одновременно с этим существуют исследования, которые подтверждают высокую чувствительность NT-proBNP в отношении КТ, но не исключают, что существуют другие причины повышения уровня показателя, включая, фибрилляцию

предсердий и порок клапанов сердца [15]. В настоящей работе, в которой проводился анализ лабораторных показателей у пациентов с НХЛ и верифицированной КТ, наиболее чувствительным маркером в отношении выявления сердечно-сосудистой дисфункции выступает NT-proBNP: зафиксировано статистически значимое увеличение показателя с 77,0(67,0;109,0) мг/мл до 154,0(73,0;765,0) мг/мл, где $p=0,008$ в основной группе пациентов с КТ, получивших 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии.

В качестве ограничений настоящего исследования можно считать отсутствие прямого корреляционного анализа кардиопротективной стратегии и изменений лабораторно-инструментальных показателей; относительно небольшую выборку пациентов (в виду ограниченной когорты пациентов без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза).

Выводы

Согласно проделанной работе, многофакторный регрессионный анализ пациентов с индолентным вариантом НХЛ показал, что некоторые общепринятые факторы риска возникновения сердечно-сосудистых событий до терапии потенциально кардиотоксическими соединениями остаются неизменными (пол, факт табакокурения, уровень общего холестерина, ИМТ). К тому же, увеличенные размеры КСО, КСР ЛЖ по данным ТТЭ, отражающие процессы ремоделирования миокарда, на старте противоопухолевой терапии, дополняют информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы пациента, что позволяет профильному специалисту своевременно применить кардиопротективную тактику, даже у пациентов из группы низкого риска. В настоящее время вопрос ранней верификации КТ среди онкогематологических пациентов не теряет своей актуальности в виду необходимости повышения качества жизни пациентов, в особенности, в безрецидивный период. Исходя из полученных результатов для целевой группы пациентов необходимо расширить протокол диагностики кардиоваскулярных осложнений, дополнив его определением ПД ЛЖ и концентрации NT-proBNP. К тому же, комплексный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы позволит выявлять изменения на этапе субклинических проявлений, своевременно применять кардиопротективную стратегию у пациентов со злокачественными новообразованиями, а также снизить смертность от неонкологических причин.

Вклад авторов:

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

Гиматдинова Г.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных

⁵ Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И. Е. Чазова, Ф. Т. Агеев, А. В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. — 2022. — № 1(38). — С. 6-79. — DOI 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79. — EDN SIVDQT.

Данилова О.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Давыдкин И.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Рубаненко О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных

Степанова Т.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3477-1140>): обоснование и написание рукописи, 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.

Gimatdinova G.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-1689>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation

Danilova O.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation, substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content

Davydkin I.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>): Substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content, final approval for the publication of the manuscript

Rubanenko O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>): Concept and design development, data collection, analysis and interpretation

Stepanova T.Y. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3477-1140>): Substantiation and writing of the manuscript, verification of critically important intellectual content

Список литературы / References:

- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(8): 474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 239.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Moscow, P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022; 239. [in Russian].
- Mafrá A, Laversanne M, Gospodarowicz M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer.* 2022; 151(9): 1474-1481. doi: 10.1002/ijc.34163.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(9): 4703.
Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(9): 4703. [in Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Lima M, Brito H, Mitidieri G. et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with chemotherapy: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim).* 2022; 16(6): 39-46. ISSN: 1658-3639.
- Lu B, Shen L, Ma Y, et al. Cardiovascular adverse events associated with cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without rituximab ((R)-CDOP) in non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 1060668. doi: 10.3389/fphar.2022.1060668.
- Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
- Lee A, Yau C, Low C, et al. Natural Progression of Left Ventricular Function following Anthracyclines without Cardioprotective Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023; 15(2): 512. doi: 10.3390/cancers15020512.
- Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А. и др. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18(1): 127-133. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133
Teplakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A. and others. The prognostic value of biomarkers of the precursor of the brain natriuretic peptide and soluble Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019; 18(1):127-133. [in Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-127-133.
- Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., и др. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении пациентов раком молочной железы антрациклинами. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7(3): 121-133. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13
Sumin A.N., Shcheglova A.V., Slepynina Yu.S., et al. Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in the treatment of breast cancer patients with anthracyclines. *Actabiomedica scientifica.* 2022; 7(3): 121-133. [in Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.13.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2751-68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- Oikonomou E, Kokkinidis D, Kampaktis P, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(10): 1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
- Эль-Хатиб М.А., Ватутин Н.Т. Характеристика морфофункциональных параметров сердца и биомаркеров повреждения миокарда у пациентов различных возрастных групп на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками. *Актуальные проблемы медицины.* 2021. 44 (4): 404-416.
El-Khatib M.A., Vatutin N.T. Characteristics of morphofunctional parameters of the heart and biomarkers of myocardial damage in patients of various age groups on the background of therapy with anthracycline antibiotics. *Current problems of medicine.* 2021. 44 (4): 404-416. [in Russian]. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-4-404-416.
- Gimeno E, Gomez M, Gonzalez J, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res.* 2011; 35:715-20. doi: 10.1016/j.leukres.2011.01.018. Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers.* 2021; 6616265. doi: 10.1155/2021/6616265.
- Wieshammer S, Dreyhaupt J, Muller D, et al. Limitations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart disease among cancer patients who present with cardiac or pulmonary symptoms. *Oncology.* 2016; 90(3): 143-150. doi: 10.1159/000443505.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160

УДК [[616.126-022.6-06:616.155.391]+616.37-006.6]-053.9

EDN: YMUOJS

**Л.Д. Садретдинова*, Х.Х. Ганцева, А.Ф. Иткулов, А.В. Тюрин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа, Россия

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19

L.D. Sadretdinova*, H.H. Gantseva, A.F. Itkulov, A.V. TyurinFederal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University"
of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

Immunological Markers in Patients with Gastroenterological Manifestations During Different Periods of COVID-19

Резюме

Цель исследования — оценить уровни иммунологических маркеров у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих гастроэнтерологические симптомы в различные сроки. **Материалы и методы.** На I этапе проведено ретроспективное исследование 785 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении с 05.2020 по 12.2020 г. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» среднего и тяжелого течения. Основной задачей была оценка клинических симптомов с фокусом на выявление гастроэнтерологических проявлений COVID-19. После выписки из стационара через 3, 6 и 12 месяцев было проведено телефонное анкетирование с применением специально разработанного опросника сотрудниками кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) МЗ РФ для выявления гастроэнтерологических симптомов, а также с использованием стандартного опросника оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) и Бристольской шкалы оценки кала. В опросе приняло участие 247 респондентов, после чего они были разделены на 3 группы по критерию наличия и длительности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. 1 группа — пациенты, с сохраняющимися желудочно-кишечными симптомами в период от 4 до 12 недель (продолжающийся симптоматический COVID) — 30 человек; 2 группа — пациенты с длительностью желудочно-кишечных симптомов более 12 недель (постковидный синдром) — 75 человек. Контрольную группу (3 группа) составили 151 пациент, переболевший COVID-19 без развития постковидного синдрома. На II этапе в каждой группе пациентов были исследованы сывороточные концентрации иммунологических маркеров (интерлейкины (ИЛ) 4, 6, 8, 18; ревматоидный фактор, антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК)). **Результаты.** Отмечается статистически значимое увеличение среднего возраста у пациентов 1 группы и 2 группы ($p=0,02*10^{-4}$ и $p=0,01*10^{-9}$), а также длительности госпитализации у 1-й группы пациентов в сравнении с группой контроля ($p=0,04$). Женщины преобладали как в 1-й ($p=0,01$), так и во 2-й группах ($p=0,002$). Сроки амбулаторного лечения до госпитализации составили в среднем 8,1 дней. В обеих группах пациентов отмечались статистически значимое повышение уровня ИЛ-18 ($p=0,095$; $p=0,88*10^{-9}$), в группе 2 выявлено повышение уровня ревматоидного фактора ($p=0,044$) в сравнении с группой контроля. Выявлено также статистически значимое повышение уровней ИЛ-6 в обеих исследуемых группах относительно группы контроля ($p=0,020$; $p=0,000017$), при этом средние значения находились в пределах референтных интервалов. **Выводы.** Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, подвержены развитию постковидного синдрома, в том числе, с гастроэнтерологическими проявлениями. Впервые выявлен повышенный уровень ИЛ-18 у данной категории пациентов, что может служить как диагностическим биомаркером, так и потенциальной мишенью таргетной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, желудочно-кишечный тракт, ИЛ-18

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

*Контакты: Лидия Данисовна Садретдинова, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

*Contacts: Lidia D. Sadretdinova, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>

Для цитирования: Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Иткулов А.Ф. и др. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160. EDN: YMUOJS

Abstract

Materials and Methods. A retrospective study of 785 medical records of patients hospitalized between 05.2020 and 12.2020 with a diagnosis of moderate to severe new coronavirus COVID-19 infection was performed in phase I. The study was conducted. The primary objective was to evaluate clinical symptoms with a focus on detecting gastroenterologic manifestations of COVID-19. After discharge from the Covid hospital in 3, 6 and 12 months, a telephone questionnaire was conducted using a specially developed questionnaire by the staff of the Department of Internal Medicine of the FSBEU VO BSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation to identify gastroenterological symptoms, as well as using the standard questionnaire for the assessment of gastrointestinal symptoms GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) and the Bristol Stool Assessment Scale. 247 respondents took part in the survey, after which they were divided into 3 groups according to the criterion of presence and duration of gastrointestinal symptoms. Group 1 — patients with persisting gastrointestinal symptoms in the period from 4 to 12 weeks (ongoing symptomatic COVID) — 30 people; Group 2 — patients with duration of gastrointestinal symptoms more than 12 weeks (post-COVID syndrome) — 75 people. The control group (group 3) consisted of 151 patients who had survived COVID-19 without the development of postcoviral syndrome. At stage II, serum concentrations of immunologic markers (interleukins 4, 6, 8, 18; rheumatoid factor, antibodies to DNA,) were studied in each group of patients. **Results.** There was a statistically significant increase in the mean age in group 1 and group 2 patients ($p=0.02*10^{-4}$ and $p=0.01*10^{-9}$), as well as in the duration of hospitalization in group 1 patients compared to the control group ($p=0.04$). Women predominated in both groups 1 ($p=0.01$) and 2 ($p=0.002$). The time of outpatient treatment before hospitalization averaged 8.1 days. In both groups of patients there was a statistically significant increase in IL-18 level ($p=0,095$; $p=0,88*10^{-9}$), in group 2 there was an increase in rheumatoid factor level ($p=0,044$) in comparison with the control group. A statistically significant increase in IL-6 levels was also revealed in both studied groups in comparison with the control group ($p=0,020$; $p=0,000017$), while the mean values were within the reference intervals. **Conclusions.** Thus, patients who have had moderate to severe COVID-19 are susceptible to the development of post-Covid syndrome, including gastroenterological manifestations. For the first time, an elevated level of IL-18 was detected in this category of patients, which can serve as both a diagnostic marker and a potential target for targeted therapy.

Key words: COVID-19, long-covid, gastrointestinal tract, IL-18

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2024

Accepted for publication on 25.03.2024

For citation: Sadretdinova L.D., Gantseva H.H., Itkulov A.F. et al. Immunological Markers in Patients with Gastroenterological Manifestations During Different Periods of COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160. EDN: YMUOJS

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ACE2- ангиотензин превращающий фермент, ОАК — общий анализ крови, Б/Х крови — биохимический анализ крови, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, СРБ — С реактивный белок, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиография, КТ — компьютерная томография, GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПКС — постковидный синдром, РФ — ревматоидный фактор

Введение

Официально Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о завершении пандемии коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), но в настоящее время сохраняются много нерешенных вопросов о состоянии здоровья пациентов, перенесших острый COVID-19. До половины пациентов сохраняют симптомы, которые отсутствовали до начала новой коронавирусной инфекцией, при этом симптомы могут сохраняться в течение длительного времени после завершения инфекционного процесса. В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения Великобритании, продолжающийся (симптоматический) COVID определяется при наличии симптомов в период от 4 до 12 недель после начала заболевания; постковидный синдром (длительный, long COVID) — при сохранении симптомов более 12 недель [1]. Согласно определению ВОЗ, термин «постковидный синдром» употребляется для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенного COVID-19 и, обычно, диагностируется медицинским

работником не ранее чем через 3 месяца после начала заболевания [2]. К числу желудочно-кишечных клинических симптомов COVID-19 относятся тошнота, боль в животе, потеря аппетита, изжога и запоры [3], при этом большинство первоначальных симптомов исчезают через 3–6 месяцев. Однако, по данным многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Нью-Йорке (2021), у 20,5% участников с длительным течением COVID наблюдалась стойкая диарея, а у 13,7% пациентов с длительным течением COVID — потеря аппетита даже через 7 месяцев после заражения [4,5]. В ряде исследований показано, что как легкие, так и тяжелые случаи COVID-19 могут привести к гипервоспалительной реакции, характеризующейся повышенным уровнем многочисленных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [6,7]. Тем не менее, данные об изменениях в системе цитокиновой регуляции фрагментарны и касаются преимущественно острой стадии заболевания. Расширение знаний в данной области, может позволить лучше понять патогенез постковидного синдрома для разработки методов профилактики и лечения.

Цель: оценить уровни иммунологических маркеров у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих гастроэнтерологические симптомы в различные сроки.

Материал и методы

На базе Ковид-госпиталя Клиники Башкирского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ) проведено ретроспективное исследование, включавшее медицинскую документацию 785 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» среднего и тяжелого течения, в период с 05.2020 по 12.2020 гг. Средний возраст общей выборки составил 59 лет, из них 571 (72,3%) имели среднюю и 214 (27,2%) тяжелую степень тяжести. Для подтверждения диагноза COVID-19 всем пациентам был взят мазок из ротоглотки и носоглотки на выявление вируса SARS-CoV-2 методом полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (набор реагента «Интифика SARS-CoV-2 ООО «Алкор Био», Россия). В среднем на 7 сутки пациенты госпитализировались в стационар от начала появления первых симптомов, мужчин в исследовании было 341 (43%). Среди сопутствующих заболеваний до инфицирования COVID-19 наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (40%), ишемическая болезнь сердца (17%), и сахарный диабет (1 и 2 типа) (17%). Основные характеристики общей выборки представлены в таблице 1

Исследование проведено в два этапа. На I этапе был проведен анализ электронных медицинских карт, основной задачей была оценка клинических симптомов с фокусом на выявление гастроэнтерологических проявлений COVID-19. На этапе стационарного лечения всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, предусмотренные Временными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечения новой коронавирусной инфекции Версия 1 (29.01.2020 г.). Лабораторная диагностика включала общий анализ крови (ОАК); биохимический (Б/Х) анализ крови (креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, электролиты,

альбумин); исследование С-реактивного белка (СРБ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) тесты на наличие SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, ранее 2019-nCoV) — оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус. Инструментальная диагностика включала компьютерную томографию (КТ) легких, электрокардиографическое (ЭКГ) исследования. Также был произведен забор биоматериала (получено информированное добровольное согласие на проведение научной работы и взятие биоматериала), создан биобанк для хранения биоматериала при температуре -80 С, зарегистрирована база данных (Свидетельство о регистрации базы данных № 2021620499 от 16 марта 2021 г.). Через 3, 6 и 12 месяцев после перенесенной острой COVID-19 инфекции было проведено телефонное анкетирование с применением специально разработанного сотрудниками кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ опросника, а также с использованием валидизированного опросника российской версии оценки желудочно-кишечных симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) и Бристольской шкалы оценки кала. С помощью разработанного оригинального опросника, а также валидизированного опросника российской версии GSRS определяли общие жалобы пациентов и специфические хронические или остро возникшие симптомы, характерные для поражения желудочно-кишечного тракта. В опросе приняло участие 247 респондентов, из числа которых были сформированы исследовательские группы: 1 группа — пациенты с сохраняющимися желудочно-кишечными симптомами COVID-19 от 4 до 12 недель (продолжающийся симптоматический COVID) — 30 человек; 2 группа — пациенты с длительностью желудочно-кишечных симптомов более 12 недель (постковидный синдром) — 75 человек, 3 группа — контрольная, без гастроэнтерологических симптомов — 151 человек (I этап).

Основная задача II этапа включала выявление пациентов с «чистыми» гастроэнтерологическими симптомами, так как в первично сформированных группах (I этап), кроме сохраняющихся симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, были и другие симптомы (боль в суставах, одышка и т.д.), в связи с чем был произведен отбор пациентов с сохранением только желудочно-кишечных симптомов (моносиндромного гастроэнтерологического синдрома), для исследования иммунологических маркеров (определение интерлейкинов (ИЛ) 4, 6, 8, 18, ревматоидного фактора (РФ), антител к ДНК). Определение иммунологических маркеров проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови человека с применением набора реагентов компании «Вектор-Бест» (АО Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) для определения содержания ИЛ-4 чувствительность: 0,4 пг/мл, диапазон измерений: 0-100 пг/мл (референсные значения 0,00 — 4,00); ИЛ-6 чувствительность: 0,5 пг/мл, диапазон измерений: 0-300 пг/мл (референсные значения 0,00 — 10,00); ИЛ-8 чувствительность: 2,0 пг/мл, диапазон измерений: 0-250 пг/мл (референсные значения 0,00 — 12,00); ИЛ-18 чувствительность: 2,0 пг/мл, диапазон измерений: 0-1000 пг/мл (референсные значения 0,00 — 260,00);

Таблица 1. Характеристика общей выборки
Table 1. Characteristics of the total sample

Параметры Options	Общая выборка General sample N=785
Возраст, лет /Age, years, Me [IQR]	59 [49; 67]
Госпитализация, дней / Hospitalization, days, Me [IQR]	11 [9; 14]
Время с момента появления симптомов до госпитализации в стационар, дней / Time from the onset of symptoms to hospitalization, days, Me [IQR]	7 [6; 10]
Мужчин / Men, N (%)	♂341(43)

Примечание: N — общее количество; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

Note: N — Total quantity; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

РФ (референсные значения 0,00 — 10,00); и антител к ДНК (референсные значения 0,00 — 20,00). Исследования проведены на базе отделения клинической лабораторной диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.

В итоге из 1-й группы во II этап вошли 20 пациентов; из 2 группы — 38 пациентов; в контрольную группу включили 30 пациентов. Критерии включения пациентов во II этап исследования: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет; сохранение гастроэнтерологических симптомов от 4 до 12 недель и от 12 и более недель после перенесенной острой инфекции COVID-19 без других проявлений постковидного синдрома (одышка, боль в суставах, температура и т.д.). Критерии невключения во II этап исследования: лица старше 80 лет; пациенты, имевшие в анамнезе гастроэнтерологические заболевания до перенесения острой COVID-19; пациенты с сохранением других симптоматических и постковидных проявлений (боль в суставах, одышка, температура и т.д.); наличие в анамнезе/подозрение на злокачественное новообразование любой локализации, иммунодефицит любой этиологии; беременность, кормление грудью, наличие в анамнезе психических заболеваний; отказ от дальнейшего участия.

Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

Информированное согласие о возможности использования медицинских данных в научных целях было подписано как на стационарном этапе лечения, так и повторно, на этапе проведения телефонного опроса. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 21.04.2021).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 12.0. Для оценки нормальности распределения признака использовался критерий Колмогорова–Смирнова. В зависимости от нормальности распределения данные представлены в виде медианы с квартилями и средних значений со стандартным отклонением. Для проведения межгрупповых попарных сравнений двух независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента (для нормального распределения) и U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального), принимая статистически значимый уровень при $p < 0,05$. Для качественных данных использовались таблицы сопряженности 2x2 с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (OR).

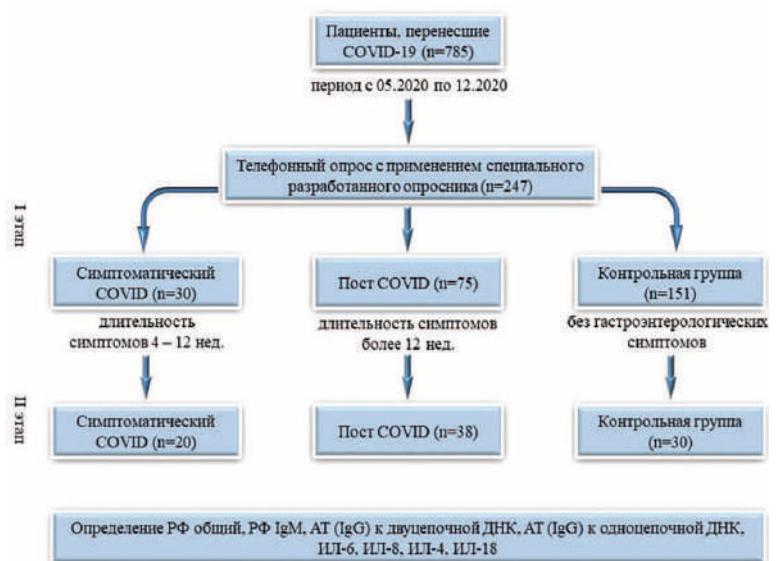


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: Ревматоидный фактор (РФ), иммуноглобулин G (IgG), антитела (АТ) IgG, интерлейкин (ИЛ)

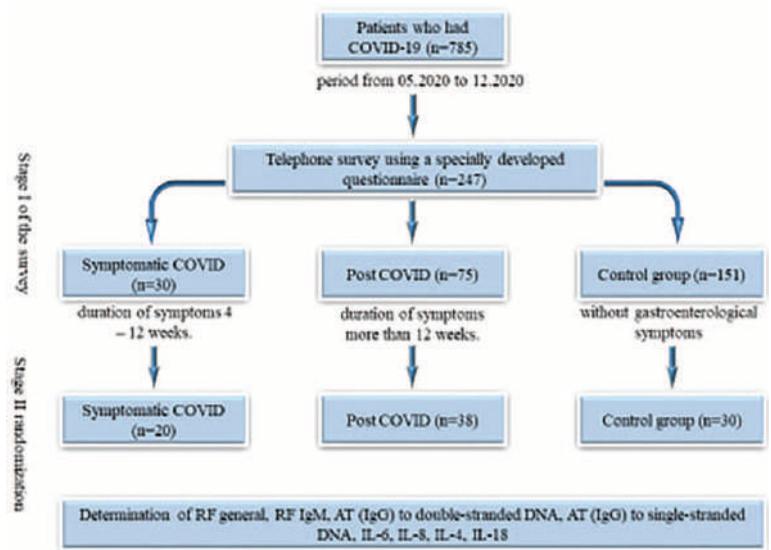


Figure 1. Study design

Note: Rheumatoid factor (RF), immunoglobulin G (IgG), antibodies (AT) IgG, interleukin (IL)

Результаты

Жалобы со стороны органов пищеварения, включавшие в себя нарушение стула и боли в животе, встречались в 11% и 8%, соответственно, длительность составляла 4 [3; 4] и 2 [1; 2] недель. Результаты представлены в таблице 2.

Отмечается статистически значимое увеличение среднего возраста у пациентов 1-й группы и 2-й группы ($p=0,02 \cdot 10^{-4}$ и $p=0,01 \cdot 10^{-9}$), а также длительности госпитализации у 1-й группы пациентов в сравнении с группой контроля ($p=0,04$). Женщины преобладали как в 1-й ($p=0,01$), так и во 2-й группах ($p=0,04$). Сроки амбулаторного лечения до госпитализации составили в среднем 7 дней. Сравнительный анализ исследуемых групп II этапа представлены в таблице 3.

Таблица 2. Анализ симптомов у пациентов, перенесших COVID-19
Table 2. Analysis of symptoms in patients who have had COVID-19

Симптомы Symptoms	N	%	Длительность, недель Duration, weeks Me[IQR]
Похудание (кг) / Weight loss (kg)	33	13	7 [5; 10]
Потеря обоняния / Loss of smell	27	11	4 [4; 12]
Набор веса (кг) / Weight gain (kg)	27	11	7 [5; 10]
Нарушение стула (запор/диарея) / Abnormal stool (constipation/diarrhea)	27	11	4 [3; 4]
Потеря вкуса / Loss of taste	22	9	1 [1; 2]
Боли в животе / Stomach ache	21	8	2 [1; 2]

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа клинико-anamnestических характеристик в исследуемых группах на II этапе
Table 3. Results of a comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics in the study groups at stage II

Параметры Options	Группа 1 Group 1 N=20	Группа 2 Group 2 N=38	Контроль- ная группа Control group N=30
Возраст, лет / Age, years	59,2±7,8* p=0,02x10 ⁻⁴	56,2±6,5** p=0,01x10 ⁻⁹	55,8 ±5,4
Госпитализация, дней / Hospitalization, days (Me±SD)	15,5±4,2* p=0,04	14±4,6	11,1±2,1
Время с момента появления симптомов до госпитализации в стационар, дней/ Time from the onset of symptoms to hospitalization, days Me [IQR]	7 [5; 9]	7 [6; 10]	6 [5; 8]
Мужчины/ Men, N (%)	1(5)* p=0,01	6 (15,7)** p=0,04	12 (40)
Женщины/ Women, N (%)	19(95)	32 (84,3)	18 (60)

Примечание: N — общее количество; p — статистическая значимость; Me±SD — среднее ± стандартное отклонение; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

* Сравнение 1 группы с контрольной группой

** Сравнение 2 группы с контрольной группой

Note: N — Total quantity; p — statistical significance; Me±SD — mean + standard deviation; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

* Comparison of group 1 with the control group

** Comparison of group 2 with the control group

У пациентов, имеющих симптомы со стороны органов пищеварения на момент анкетирования через 12 месяцев после перенесенной острой инфекции COVID-19 была проведена дополнительная оценка характера и выраженности жалоб с применением шкалы GSRS. Наиболее часто встречались такие симптомы, как изжога (24%), боль и дискомфорт в верхней части живота (20%), вздутие живота (15%), запоры (14%), урчание в животе (13%), отрыжка и метеоризм (9%), твердый стул (7%); кислотный рефлюкс (5%), тошнота и жидкий стул (4%). Также была проведена оценка выраженности гастроэнтерологических синдромов в сформированных группах. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Анализ интенсивности гастроэнтерологических синдромов в сформированных группах через 12 месяцев после перенесенной острой инфекции COVID-19

Table 4. Analysis of the intensity of gastroenterological syndromes in the formed groups 12 months after acute COVID-19 infection

Синдромы Syndromes	Интенсивность, баллы Intensity, points Me [IQR]	
	Группа 1 Group 1 N=30	Группа 2 Group 2 N=75
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	5 [5; 6]	5 [4; 6]
Рефлюксный синдром Reflux syndrome	5 [5; 7]	5 [4; 6]
Синдром абдоминальной боли Abdominal pain syndrome	6 [5,5; 6]	5 [4; 5]
Констипационный синдром Constipation syndrome	6 [6; 7]	6 [4; 7]
Диарейный синдром Diarrheal syndrome	5 [5; 6]	7 [5; 7]

Примечание: N — общее количество; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

Note: N — Total quantity; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

При оценке результатов исследования иммунологических биомаркеров у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось статистически значимое повышение сывороточной концентрации ИЛ-18 в сравнение с группой контроля ($p=0,095$ и $p=0,88x10^{-9}$) соответственно.

Уровень ИЛ-18 был выше референсных значений у 8 пациентов (72%) из 1-й группы ($p=0,019$), у 15 (88%) пациентов из 2 группы ($p=0,014$).

Обращает внимание повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 в исследованных группах ($p=0,020$; $p=0,000017$) по сравнению с контрольной группой несмотря на то, что в целом они находятся в пределах референтных значений.

Уровни общего РФ были статистически значимо повышены у пациентов 2-й группы ($p=0,044$) при сравнении с группой контроля. У пациентов из 1-й группы различия в уровне общего РФ с контрольной группой имели характер тенденции ($p=0,067$). Обобщенные данные сравнения анализа биологических маркеров представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты сравнительного анализа иммунологических маркеров
Table 5. Results of comparative analysis of immunological markers

Параметры Options	Референсные значения Reference values	Группа 1 Group 1 N=20	Группа 2 Group 2 N=38	Контрольная группа Control group N=30
РФ общий, Ед/мл RF total, U/ml	0,00-10,00	14,81; [13,63;20,59]* p=0,067	17,71; [13,39;21,21]**	10,94; [7,64;18,3]
М [Q1; Q3]			p=0,044	
РФ IgM, МЕ/мл RF IgM, IU/ml	0,00-14,00	3,43; [1,45;13,01]	2,24; [1,32;4,36]	3,181; [1,78;4,11]
АТ (IgG) к двуцепочечной ДНК МЕ/мл AT (IgG) to double-stranded DNA IU/ml	0,00-20,00	3,16; [1,89;9,54]	3,98; [1,54;7,24]	2,881; [1,45;5,12]
АТ (IgG) к одноцепочечной ДНК, МЕ/мл AT (IgG) to single-stranded DNA, IU/ml	0,00-20,00	2,88; [2,46;4,61]	3,86; [2,54;5,02]	3,885; [1,98;5,52]
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0,00-10,00	3,86; [2,27;4,29]* p=0,020	4,02; [3,32;4,2]** p=0,00017	0,96; [0,96;1,16]
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	0,00-12,00	0,16; [0,01;1,37]	0,32; [0,01;1,78]	0,41; [0,01;1,78]
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	0,00-4,00	0,48; [0,01;0,6]	0,48; [0,01;0,82]	0,20; [0,01;1,14]
ИЛ-18, пг/мл IL-18, pg/ml	0,00-260,00	394,74*; [192,62;505,39] p=0,095	378,32*; [351,2;513,96] p=0,88x10 ⁻⁹	121,16; [88;210,56]

Примечание: М [Q1; Q3] — медиана, первый и третий квартили; N — Общее количество Ревматоидный фактор (РФ), иммуноглобулин G (IgG), антитела (АТ) IgG, интерлейкин (ИЛ), дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), международная единица на миллилитр (МЕ/мл), пикограмм на миллилитр (пг/мл)

* Сравнение 1 группы с контрольной группой

** Сравнение 2 группы с контрольной группой

Note: M [Q1; Q3] — median, first and third quartiles; N — Total Rheumatoid factor (RF), immunoglobulin G (IgG), antibodies (AT) IgG, interleukin (IL), deoxyribonucleic acid (DNA), international unit per milliliter (IU/ml), picogram per milliliter (pg/ml)

* Comparison of group 1 with the control group

** Comparison of group 2 with the control group

При этом у 17 из 20 пациентов 1-й группы показатели ревматоидного фактора были выше референсных значений ($p=0,008$; OR = 7,41 (95 %, ДИ 1,78 — 30,77), у пациентов 2-й группы — у 32 из 38 ($p=0,001$; OR = 6,97 (95 %, ДИ 2,24 — 21,63), в сравнении с контрольной группой.

Обсуждение

В научном исследовании, проведенном в Сан-Паоло в Милане (Италия), включавшем 377 пациентов, было доказано, что более половины людей, перенесших острый COVID-19, сообщают о сохранении симптомов в течение определенного времени. Эти симптомы могут длиться до 6-7 месяцев и даже дольше. Женский пол и пожилой возраст были предикторами длительно существующего COVID при многофакторном анализе (OR=3,3, и OR=1,03, соответственно), что согласуется с полученными нами результатами [8]. К желудочно-кишечным симптомам после перенесенной острой инфекции COVID-19, по данным систематического обзора и метаанализа проведенного Choudhury A. et al. (2022) относятся боли в животе (2,7%), тошнота и рвота (4,6–10,3%), диарея (7,4–13,2%) [9]. В нашем исследовании боль в животе встречалась чаще (8%), частота встречаемости расстройств стула была сопоставима (11%) с данными предыдущих исследований. Большинство первоначальных симптомов боли в животе, тошноты, рвоты и диареи проходят через 3–6 месяцев (в 90,5% и 89,4% случаев соответственно) [4]. Длительность

жалоб по результатам нашего исследования составила $5,17 \pm 4,94$ и $2,61 \pm 2,34$ недель соответственно.

У пациентов с постковидными проявлениями, по данным литературы, были обнаружены более высокие уровни ИЛ-6, СРБ и ФНО- α , при этом повышенный уровень ИЛ-6 был выше у всех пациентов на протяжении 7 месяцев после выписки из стационара [10], что сопоставимо с полученными нами результатам. Мы выявили также повышенные уровни ревматоидного фактора у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома. По данным литературы, повышение данного биомаркера наблюдалось у пациентов с коронавирусной инфекцией как в остром периоде, так и в течение определенного времени после завершения инфекционного процесса [11]. Вместе с этим, ценность РФ требует дополнительной оценки, так как отмечается перекрестная положительная реакция между ревматоидным фактором и антителами к вирусу Sars-Cov-2 [12].

По данным H. Satiş и соавт. (2021) [13], у пациентов с COVID-19 уровень ИЛ-18 коррелировал с концентрацией ИЛ-6, а базальный уровень ИЛ-18 оказался прогностическим маркером тяжелого течения заболевания. Однако, в доступной литературе отсутствуют данные об уровнях ИЛ-18 у пациентов в различные периоды после перенесенного COVID-19. При оценке иммунологических биомаркеров в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось статистически значимое повышение сывороточной

концентрации ИЛ-18 в сравнение с группой контроля ($p=0,095$ и $p=0,88 \times 10^{-9}$) соответственно. Уровень ИЛ-18 был выше референсных значений у 8 пациентов (72 %) из 1-й группы ($p=0,019$), у 15 (88 %) пациентов из 2 группы ($p=0,014$).

Таким образом, полученные нами результаты расширяют понимание иммунопатогенеза постковидного синдрома, выявлено повышение ИЛ-18 у пациентов в отдаленном периоде новой коронавирусной инфекции. Определение уровня данного биомаркера целесообразно у данной категории пациентов (патент на изобретение № 2807947 Способ прогнозирования формирования постковидного синдрома со стороны желудочно-кишечного тракта на основании определения иммунологических маркеров) [14].

Выводы

Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, подвержены развитию постковидного синдрома, в том числе — с гастроэнтерологическими проявлениями. Впервые выявлен повышенный уровень ИЛ-18 у данной категории пациентов, что, при дальнейшем исследовании, может служить как диагностическим маркером, так и потенциальной мишенью таргетной терапии.

Вклад авторов:

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

Садретдинова Л.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>): обзор публикаций по теме статьи, набор материала, создание базы пациентов, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, подготовка статьи к публикации
Ганцева Х.Х. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>): разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста, научная консультация

Иткулов А.Ф. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-3687>): формирование групп пациентов, набор клинического материала, написание текста

Тюрин А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>): дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи.

Author Contribution:

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

Sadretdinova L.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>): review of publications on the topic of the article, collection of material, creation of a patient database, analysis and interpretation of study results, statistical data processing, preparation of the article for publication

Gantseva H.H. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>): development of the design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of results, text editing, scientific consultation

Itkulov A.F. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-3687>): formation of patient groups, typing of clinical material, writing text

Tyurin A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>): study design, collection and processing of materials, analysis of data obtained, writing the text, editing the manuscript

Список литературы/References:

- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (2): 129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- Всемирная организация здравоохранения. Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения 10.01.2024).
World Health Organization. Coronavirus infection (COVID-19): post-Covid syndrome. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (accessed 01/10/2024). [In Russian]
- Meringer H., Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 19(6): 345-346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z.
- Rizvi A., Patel Z., Liu Y. et al. Northwell health COVID-19 research consortium. gastrointestinal sequelae 3 and 6 months after hospitalization for coronavirus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(11): 2438-2440. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
- Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClin Med.* 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Tao W., Zhang G., Wang X. et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microecol.* 2020; 5: 1-4. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100023
- Bai F., Tomasoni D., Falcinella C. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(4): 611. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
- Choudhury A., Tariq R., Jena A. et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022; 15: 17562848221118403. doi: 10.1177/17562848221118403
- Espín E., Yang C., Shannon C.P. et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine.* 2023; 91: 104552. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104552.
- Xu C., Fan J., Luo Y. et al. Prevalence and characteristics of rheumatoid-associated autoantibodies in patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 3123-3128. doi: 10.2147/JIR.S312090.
- Vinyé B.M., Bausà P.R., Corominas H. Cross-reactions between rheumatoid factor and IgM SARS-CoV-2. *Med Clin (English Edition).* 2020; 155(9): 417-418. doi: 10.1016/j.medcle.2020.07.006.
- Sergi D., Sanz J.M., Lazzar S. et al. Interleukin-18 Is a potential biomarker linking dietary fatty acid quality and insulin resistance: results from a cross-sectional study in northern Italy. *Nutrients.* 2023; 15(7):1782. doi: 10.3390/nu15071782.
- Садретдинова Л.Д., Тюрин А.В., Ганцева Х.Х. и др. Способ прогнозирования формирования постковидного синдрома со стороны желудочно-кишечного тракта на основании определения иммунологических маркеров: патент на изобретение Ru 2807947 c1, 21.11.2023. заявка от 25.04.2023.
Sadretdinova L.D., Tyurin A.V., Gantseva Kh.Kh. et al. A method for predicting the formation of post-Covid syndrome in the gastrointestinal tract based on the determination of immunological markers: patent for invention Ru 2807947 c1, 21.11.2023. application dated 04/25/2023. [In Russian]

