

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

2025 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 15

№ 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, 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)
Ватулин 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)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, 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, Федеральное медико-биологическое агентство России (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 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Медицинский редактор

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

Научный консультант

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

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 23.01.2025 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: 10.20514/2226-6704-2025-1



THE EDITORIAL BOARD

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

The Editorial Board

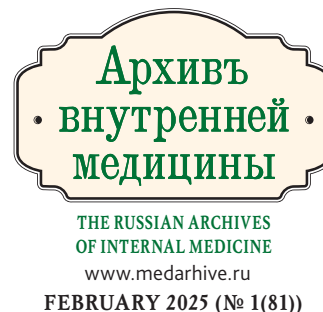
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (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. 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. 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. Hohlicheva — 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, Federal Medical and Biological Agency of Russia (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.



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 23.01.2025
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: 10.20514/2226-6704-2025-1

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Р.Н. Мустафин, Э.А. Галиева
Рекомендации по коррекции питания в лечении атеросклероза 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Д.А. Ишмаев, М.С. Васильева, Д.В. Дупляков
Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
на развитие и течение фибрилляции предсердий 17

Найеф Шаббаб Аль-Мутаури
Профилактика профессионального костно-мышечного дискомфорта
у представителей различных профессий с использованием телеконсультаций
(обзор литературных источников) 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Марzieh Азмун, Мохаммад Моейни Ноде, Марьям Эмадзаде,
Камран Ариана, Хабиболла Дадгар, Амирреза Хоросанчи,
Эмран Аскари, Эйса Назар*
Изучение роли ПЭТ-КТ с ФДГ в выявлении высокозлокачественной диффузной
в-крупноклеточной лимфомы 33

*Г.Б. Батенова, Е.И. Дедов, А.Ю. Орехов, А.А. Дюсупов,
Д.Г. Ыгиева, М.Р. Пивин, А.М. Манатова, Л.М. Пивина*
Оценка взаимосвязи клинических и лабораторных показателей с перенесенной
коронавирусной инфекцией у пациентов с рестенозом коронарных артерий 42

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Е.О. Котова, Ж.Д. Кобалава, А.С. Писарюк, А.В. Лохонина,
А.Ю. Моисеева, Э.А. Домонова, Ю.И. Бабухина, П.В. Кахкцян,
Т.Х. Фатхудинов*
Клиническое наблюдение пациента с острым инфекционным эндокардитом
трикуспидального клапана и мультиплексным подходом к оценке риска осложнений 57

С.Н. Маршала, М.Д. Яровой, И.В. Семенякин, Е.В. Резник
Опыт двухлетнего наблюдения пациента с болезнью Деркума на фоне терапии
метотрексатом 68

Л.М. Фархутдинова
Гиперосмолярная кома: диагностические сложности на клиническом примере 76

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

Recommendations For Nutritional Correction in The Treatment of Atherosclerosis 5

REVIEW ARTICLES

D.A. Ishmaev, M.S. Vasileva, D.V. Duplyakov

Effect of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on The Development and Course of Atrial Fibrillation 17

Nayef Shabbab Almutairi

Prevention of Work-Related Musculoskeletal Discomforts in Various Occupations using Teleconsultation (Literature Review) 24

ORIGINAL ARTICLE

Marzieh Azmoun, Mohammad Moeini Nodeh, Maryam Emadzadeh, Kamran Ariana, Habibollah Dadgar, Amirreza Khorosanchi, Emran Askari, Eisa Nazar

Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma 33

G.B. Batenova, E.I. Dedov, A.Yu. Orekhov, A.A. Dyussupov, D.G. Ygiyeva, M.R. Pivin, A.M. Manatova, L.M. Pivina

Assessment of the Association Between Clinical and Laboratory Parameters and Past Coronavirus Infection in Patients with Coronary Artery Restenosis 42

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

E.O. Kotova, Zh.D. Kobalava, A.S. Pisaryuk, A.V. Lokhonina, A.Y. Moiseeva, E.A. Domonova, J.I. Babukhina, P.V. Kakhktsyan, T.Kh. Fatkhudinov

Clinical Case of a Patient with Acute Tricuspid Valve Infective Endocarditis and A Multiplex Approach to Evaluation of The Complication Risk 57

S.N. Marshala, M.D. Iarovoi, I.V. Semeniakin, E.V. Reznik

Experience of Two-Year Observation of a Patient with Dercum Disease During Methotrexate Therapy 68

L.M. Farkhutdinova

Hyperosmolar Coma: Diagnostic Difficulties on the Clinical Example 76

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: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-5-16

УДК 616.13.002.2

EDN: MAFMGA

**Р.Н. Мустафин¹, Э.А. Галиева²**¹— ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия²— ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

R.N. Mustafin¹, E.A. Galieva²¹— Bashkir State Medical University, Ufa, Russia²— Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Recommendations For Nutritional Correction in The Treatment of Atherosclerosis

Резюме

Коррекция питания является основой российских и зарубежных рекомендаций по лечению атеросклероза, стабильных и нестабильных форм ишемической болезни сердца. Благодаря правильно подобранному сбалансированному рациону возможно достижение целевых показателей липидного профиля. Поэтому назначение диеты является обязательным и самым первым компонентом в лечении любых форм атеросклероза. Анализ научной литературы с использованием библиографических баз NCBI, WoS, Scopus и РИНЦ показал, что наиболее приемлемы в профилактике и лечении атеросклероза вегетарианская и веганская диеты, достоверно снижающие риск развития и прогрессирования атеросклероза, осложнений и смертности. Это связано с тем, что растительные волокна препятствуют всасыванию холестерина и способствуют нормализации микрофлоры кишечника. Содержащиеся в овощах, фруктах, ягодах, чае и зерновых полифенолы препятствуют агрегации тромбоцитов и воспалительным процессам, способствуют улучшению состояния эндотелия и соотношения липопротеинов крови. Антиатерогенными свойствами обладают соевый белок, витамин D, омега-3-жирные кислоты и многие другие описанные в обзоре компоненты. Для всеядных людей необходимо ограничение атерогенных продуктов, богатых холестерином, железом, сахаром, кальцием и фосфатами. Важное значение имеет способ приготовления, поскольку при жарке как растительных, так и животных продуктов образуются атерогенные вещества, способствующие воспалительным процессам в стенках артерий и дислипидемии.

Ключевые слова: антиатерогенная пища, атеросклероз, вегетарианство, диета, пищевые волокна, растительные продукты

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 13.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 31.10.2024 г.

Принята к публикации 14.11.2024 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 5-16. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-5-16. EDN: MAFMGA

Abstract

Nutrition correction is the basis of Russian and foreign recommendations for the treatment of atherosclerosis, stable and unstable forms of ischemic heart disease. A properly selected balanced diet allows achieving target lipid profile indicators. Therefore, the appointment of a diet is a mandatory and the very first component in the treatment of any form of atherosclerosis. Analysis of scientific literature using the bibliographic databases NCBI, WoS, Scopus and RINTS showed that vegetarian and vegan diets are the most acceptable in the prevention and treatment of atherosclerosis, reliably reducing the risk of development and progression of atherosclerosis, complications and mortality. This is due to the fact that plant fibers prevent the absorption of cholesterol and help normalize the intestinal microflora. Polyphenols contained in vegetables, fruits, berries, tea and grains prevent platelet aggregation and inflammatory processes, help improve the condition of the endothelium and the ratio of blood lipoproteins. Soy protein, vitamin D, omega-3 fatty acids and many other components described in the review have anti-atherogenic properties. Omnivores need to limit atherogenic products rich in cholesterol, iron, sugar, calcium and phosphates. The cooking method is important, since frying both plant and animal products produces atherogenic substances that contribute to inflammatory processes in the arterial walls and dyslipidemia.

Key words: antiatherogenic food, atherosclerosis, vegetarianism, diet, dietary fiber, plant products

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the inability to identify the patient

Article received on 13.09.2024

Reviewer approved 31.10.2024

Accepted for publication on 14.11.2024

For citation: Mustafin R.N., Galieva E.A. Recommendations For Nutritional Correction in The Treatment of Atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 5-16. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-5-16. EDN: MAFMGA

АС — атеросклероз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МПК — макрофагальные пенистые клетки, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, НЖК — ненасыщенные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, IL — interleukin (интерлейкин)

Введение

Ключевым направлением профилактики атеросклероза (АС) является пропаганда здорового образа жизни (ЗОЖ), отказ от вредных привычек, особенно курения [1]. Важным параметром ЗОЖ является использование специальных диет, снижающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных АС [2]. Коррекция питания является основой российских и зарубежных рекомендаций по лечению АС, стабильных и нестабильных форм ишемической болезни сердца. Благодаря правильно подобранному сбалансированному рациону возможно достижение целевых показателей липидного профиля. В данном отношении наиболее эффективны веганские и вегетарианские диеты. В 2017 году исследование 3 696 778 человек показало снижение риска АС у людей, часто употребляющих овощи и фрукты [3]. Проведенные в 2023 году мета-анализы показали, что у вегетарианцев достоверно снижен риск ССЗ, ИБС [4] и АС [4]. Длительное использование растительной диеты (в среднем 3,7 лет) вызывает не только замедление прогрессирования АС, но также достоверную реперфузию миокарда по результатам ПЭТ КТ и регресс АС на ангиограммах [6]. В то же время, неправильное питание является первой ведущей причиной преждевременной смерти в большинстве стран мира, главным образом из-за ССЗ [7]. Согласно мета-анализу 2024 года, определены статистически значимо лучшие показатели артериальной жесткости и сниженный риск развития АС у вегетарианцев по сравнению со всеядными людьми в общей популяции [8].

Однако необходим поиск и альтернативных диет, так как не все люди могут придерживаться строго веганской или вегетарианской диеты в связи с индивидуальными особенностями. Поскольку в патогенезе АС играют роль не только дислипидемия [9], зависящая от генетических и эпигенетических факторов [10], но также воспалительные процессы [11] и дисфункции эндотелия [12] в данном отношении возможны рекомендации использования средиземноморской диеты. Она заключается в ограничении сладостей и мяса, умеренном употреблении вина, кисломолочных и морепродуктов, частом использовании оливкового масла, орехов, семян, злаков, овощей, фруктов и бобовых. Были опи-

саны антиатерогенные эффекты средиземноморской диеты на воспаление и дисфункцию эндотелия сосудов за счет изменения экспрессии участвующих в этих процессах генов *TCF7L2*, *CETP*, *APOA2*, *IL-6*, *COX-2* [13]. Нормализация функции эндотелия артерий (выработка молекул VCAM-1, ICAM-1, VEGF) происходит также при ограничении потребления количества пищи (малые порции), направленном на снижение массы тела [12]. Этим можно объяснить увеличенную продолжительность жизни у населения острова Окинава, которое характеризуется сниженной калорийностью рациона [14].

Одной из причин антиатерогенной эффективности веганской, вегетарианской и средиземноморской диет может быть рациональное соотношение компонентов пищи, поскольку растительные продукты содержат значительно больше углеводов, меньше жиров и натрия по сравнению с животными [15]. Согласно результатам мета-анализов, наиболее низкий риск смерти от ССЗ вследствие АС определен при доле углеводов в 50 — 55 % (в соотношении с жирами и белками), тогда как высокий риск идентифицирован при снижении и увеличении данного соотношения. При этом употребление растительного белка и жира (по сравнению с животными) уменьшало риск смерти от АС и связанных с ним ССЗ [16]. В данном отношении играет роль также замена продуктов с высоким гликемическим индексом цельнозерновыми продуктами и блюдами из злаков с низким гликемическим индексом; снижение количества соли, красного и обработанного мяса [17]. Поэтому, согласно клиническим рекомендациям национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Евразийской ассоциации терапевтов, Евразийской ассоциации кардиологов, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российского научного медицинского общества терапевтов, для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета с высоким уровнем употребления клетчатки, цельнозерновых злаков, овощей, фруктов и обезжиренных молочных продуктов [18].

Важным фактором патогенеза АС является также воспаление [11], в связи с чем, помимо снижения уровня холестерина и ЛПНП, необходимо использовать диету с ограничением потребления продуктов, обладающих

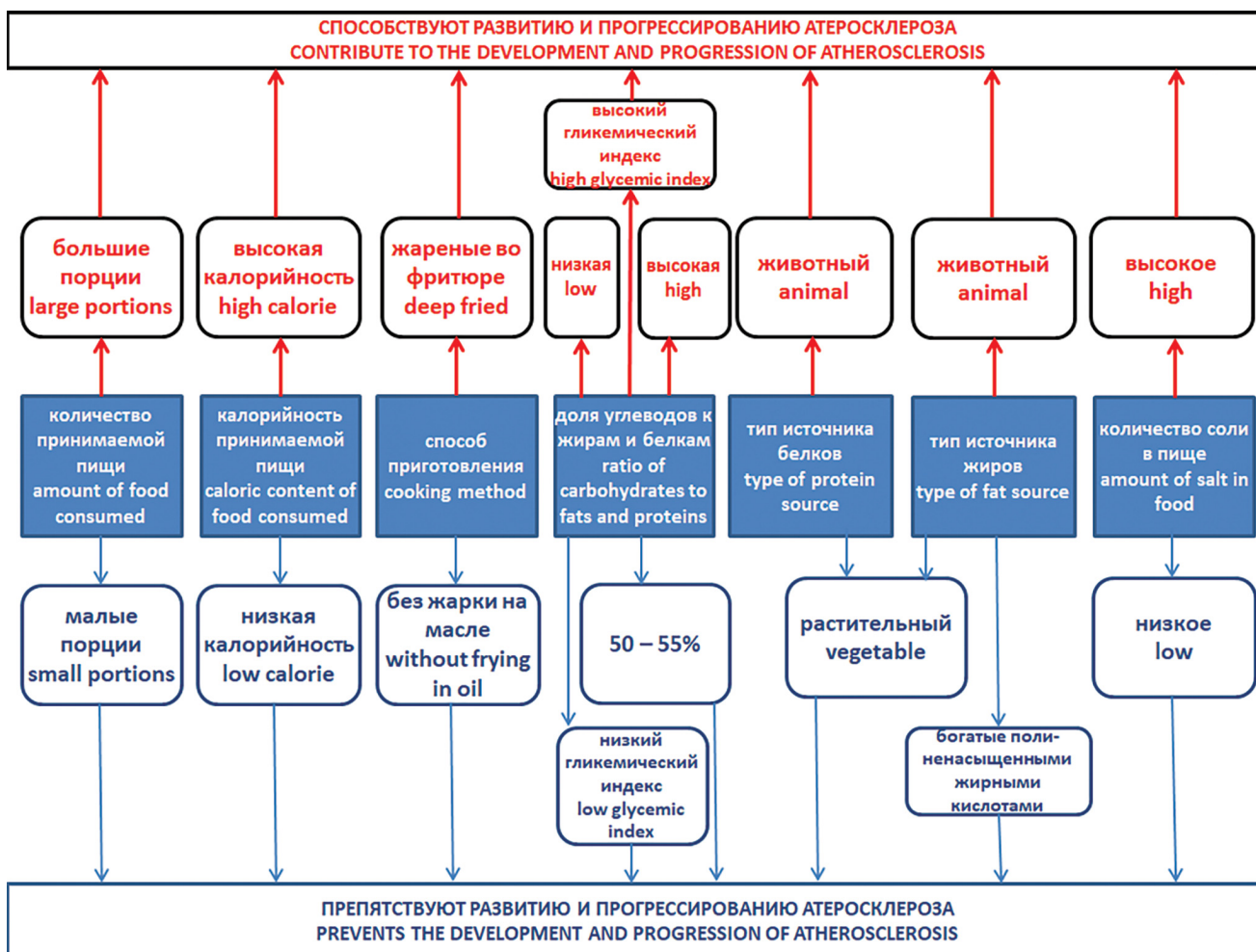


Рисунок 1. Схема влияния различных компонентов диеты на развитие АС

Figure 1. Scheme of the effect of various components of the diet on the development of AS

провоспалительными свойствами. В данном отношении оптимально использование в пищу растительных продуктов. В рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ИБС, которые придерживались веганской диеты в течение 8 недель, было определено значительное снижение высокочувствительного С-реактивного белка на 32 % по сравнению с группой, использовавших диету Американской кардиологической ассоциации [19]. Однако даже растительные продукты способствуют развитию АС при их неправильном приготовлении, поскольку при жарке на животном или растительном масле образуются окисленные пищевые липиды, вызывающие воспаление сосудистой стенки и атерогенез [20]. Поэтому жареные во фритюре картофельные и банановые чипсы, пикантные закуски способствуют АС [21]. Таким образом, в профилактике и лечении АС играют роль умеренное употребление пищи с низкой калорийностью, оптимальный состав углеводов, преимущественное содержание растительного белка и жира; снижение использования соли, пищи животного происхождения и жареной во фритюре (рисунок 1). Необходимо более подробно рассмотреть механизмы действия продуктов, обладающих антиатерогенным действием, которые можно рекомендовать пациентам для лечения АС.

Механизмы влияния растительных продуктов на атеросклероз

Одним из механизмов благотворного действия веганской и вегетарианской диет на развитие АС [3, 4, 6, 8] является регуляция уровня холестерина в крови. До 80 % эндогенного холестерина синтезируется в печени, который в конечном итоге выводится с желчью в виде желчных кислот. Однако пул абсорбированного холестерина в подвздошной кишке содержит 2/3 билярного и 1/3 экзогенного холестерина [22]. Влияние вегетарианской и веганской диет на данные процессы способствует снижению уровней холестерина и уменьшению атеросклеротической нагрузки от атерогенных липопротеинов [5]. Прежде всего, это связано с содержанием в растительных продуктах волокон, которые не перевариваются ферментами ЖКТ человека. Они подразделяются на водорастворимые и нерастворимые (грубые) пищевые волокна. К водорастворимым волокнам, содержащимся в ячмене, овсе, бобовых, овощах и фруктах, относятся бета-глюканы, камеди, пектин, слизь, устойчивые крахмалы и фруктаны (инулин, фруктоолигосахариды). Они адсорбируют и связывают

холестерин, снижая его всасывание и усиливая выведение с желчью и фекальными липидами [23].

В норме с фекалиями из кишечника взрослого человека эвакуируется от 100 до 300 мг холестерина в сутки [22]. В орехах, отрубях и цельнозерновых продуктах содержатся нерастворимые пищевые волокна (гемиллюлоза, лигнин, целлюлоза), которые сокращают время транзита холестерина по кишечнику, снижая его всасывание. Рекомендуемая суточная норма потребления пищевых волокон составляет 25 граммов в день для женщин и 38 граммов — для мужчин [23]. Несмотря на то, что орехи содержат в своем составе большое количество жиров, их употребление снижает уровни общего холестерина и ЛПНП, уменьшая риск развития АС [24]. В рандомизированных контролируемых исследованиях ежедневное употребление 3 г ячменного [25] и овсяного [26] бета-глюкана, а также добавки волокон овса в пищу [27] способствовали снижению концентрации холестерина в крови у исследуемых людей.

Помимо влияния пищевых волокон на всасывание холестерина в кишечнике, растительные продукты содержат в своем составе различные вещества, обладающие другими механизмами антиатерогенного действия. Так, показано, что увеличение употребления помидо-

ров, томатных продуктов и добавок ликопина оказывает благотворное влияние на функцию эндотелия и липиды крови [28]. Растительные продукты содержат различные полифенолы, обладающие протективным действием на развитие АС, что связано с антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, модуляцией липидного обмена и функции микробиоты кишечника. К богатым полифенолами продуктам питания относятся шоколад, кофе, чай и фрукты в любом виде [29]. К полифенолам (рис. 2) относятся классы флавоноидов (включает субклассы флавонолов, флавонов, изофлавонов, флаванолов, антоцианов), стильбенов (ресвератрол и бензойная кислота), фенольных кислот (коричная кислота), лигнанов (лигнин силимарин). Субкласс флавонолов включает кемпферол, кверцетин, мирицетин, которые обладают антиоксидантными действиями, стимулируют эндотелиальную NO-синтазу, снижают экспрессию VCAM-1 (сосудистый белок клеточной адгезии). Они содержатся в чернике, мерло, кудрявой капусте, чае, брокколи, репчатом луке и луке-порее [30].

Особенно богат полифенольным соединением — кверцетином, репчатый лук, ежедневный прием которого, согласно клиническому исследованию здоровых мужчин, нормализует эндотелиальную функцию,

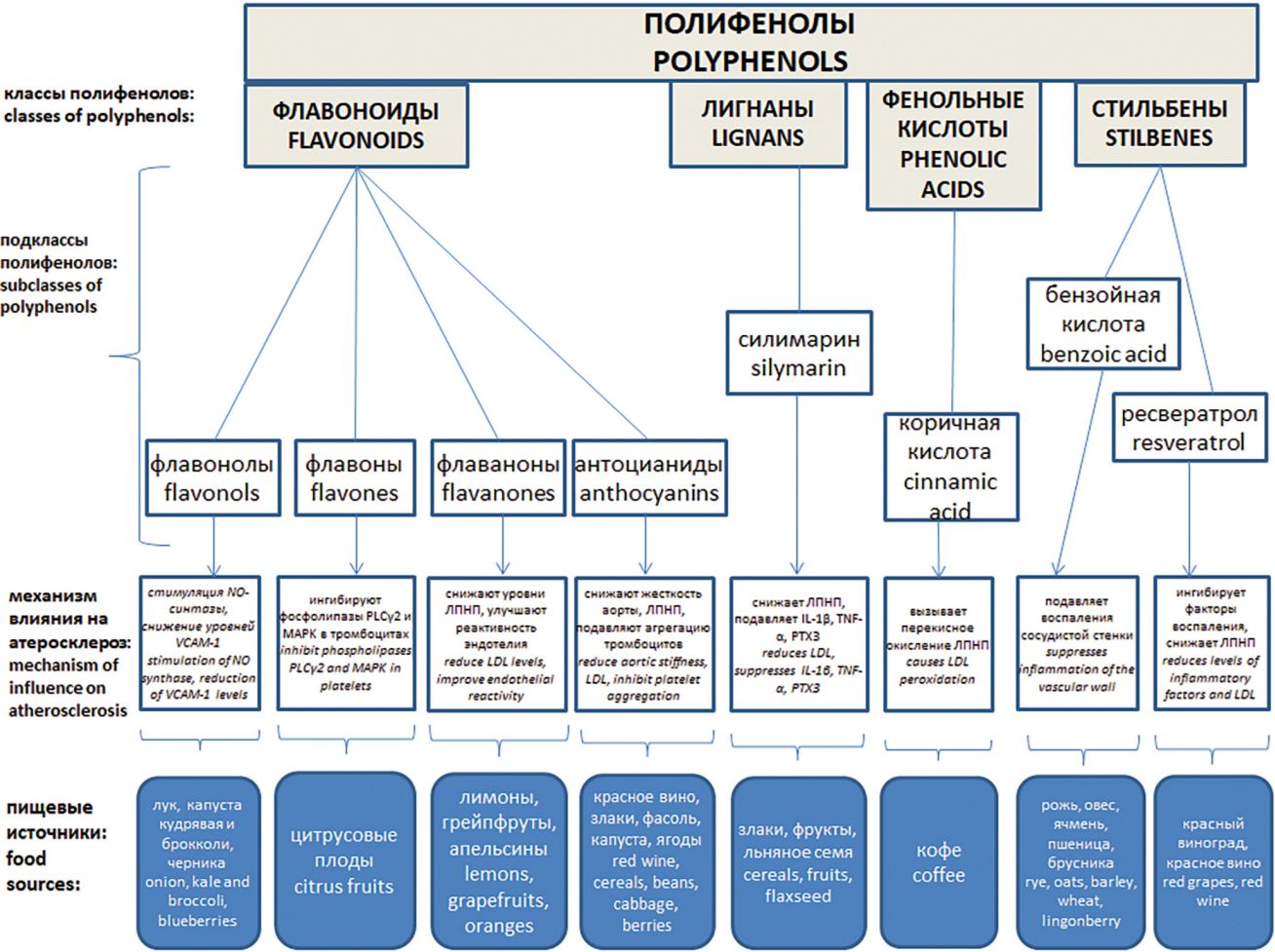


Рисунок 2. Содержащиеся в растительных продуктах полифенолы и их эффекты воздействия на развитие атеросклероза

Figure 2. Polyphenols contained in plant products and their effects on the development of atherosclerosis

нарушенную при АС [31]. В чесноке содержатся флавоноиды мирицетин, изокверцитрин и изорамнетин [32]. У пациентов с АС регулярный прием экстракта чеснока в течение года улучшал эластичность сосудов и восстанавливал нарушенную микрососудистую перфузию [33]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с повышенным риском ССЗ экстракт чеснока статистически значимо подавлял прогрессирование кальцификации коронарных артерий и уменьшал выработку провоспалительного цитокина IL-6 [34]. Содержащиеся в кожуре цитрусовых плодов флавоны (танжеретин, синсенсетин, нобилетин) ингибируют фосфолипазы PLC γ 2 и MAPK в тромбоцитах. Изофлавоны сои (дайдзеин, глицитин, генистеин) снижают риск ИБС и инфаркта миокарда [30].

В лимонах, апельсинах и грейпфрутах флаваноны эридицитол, гесперетин и нарингенин уменьшают прогрессирование атеросклеротических бляшек, снижают уровни ЛПНП, триглицеридов и улучшают микрососудистую эндотелиальную реактивность. Содержащиеся в чернике, ежевике, клубнике, вишне, баклажанах, луке, редисе, капусте, фасоли, злаках, красном вине антоцианы снижают жесткость аорты, уровни триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина, подавляют агрегацию тромбоцитов. Ресвератрол винограда и вина ингибирует продукцию ядерного фактора NF- κ B и других факторов воспаления, снижает уровни ЛПНП и тромбогенного PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1), стимулирует экспрессию *SIRT1* (ген кодирует деацетилазу гистонов, запускающую каскад противовоспалительных и антиадипогенных эффектов) и выработку противовоспалительного адипонектина и подавляет экспрессию провоспалительных факторов eNOS, NFE2L2, ET1, IL-8 [30]. Согласно мета-анализу 2024 года, ежедневный прием 15 мг ресвератрола у людей с риском ИБС снижает уровень TNF- α и улучшает функцию эндотелия за счет увеличения eNOS [35]. Содержащаяся во ржи, овсе, ячмене, пшенице и бруснике бензойная кислота обладает противовоспалительной и антимикробной активностью. Коричная кислота кофейных зерен способствует перекисному окислению ЛПНП. Лигнин силимарин, содержащийся в злаках, фруктах, расторопше пятнистой и льняном семени также снижает уровни холестерина ЛПНП и общего холестерина, воспалительных биомаркеров PTX3, TNF- α , IL-1 β [30].

Наиболее богатыми источниками флавоноидов с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (кемпферол, апигенин, лютеолин, рутин, нобилетин, гесперетин, гесперидин, нарингенин, нарингин, кверцетин) являются цитрусовые. Данные флавоноиды модулируют молекулы адгезии, включая ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин. На доклинических моделях АС введение цитрусовых флавоноидов снижало уровни маркеров хронического воспаления TNF- α , NF- κ B, интерлейкинов, маркеров окислительного стресса (глутатиона, супероксиддисмутазы) [36]. Гесперидин цитрусовых активирует экспрессию ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер, опосредующий клеточный отток холестерина к ЛПВП) в 1,8 раза, усиливая обратный транспорт холестерина [37]. Цитрусовые

флавоноиды нарингенин, танжеретин, нобилетин и гесперетин являются также потенциальными терапевтическими средствами для лечения метаболической дисрегуляции. Проведенные эпидемиологические исследования показали положительную корреляцию между потреблением большого количества флавоноидов и пониженным риском ИБС и инсульта. На клеточных культурах и моделях животных были подтверждены гиполипидемические и противовоспалительные свойства цитрусовых флавоноидов [38].

Содержащиеся в цитрусовых нарингенин и гесперетин ингибируют синтез холестерина путем подавления гидроксигидрокси-метил-глутарил-КоА-редуктазы в 2,4 раза и в перспективе могут стать основой альтернативы статинам [37]. В растительных продуктах содержатся и другие вещества, заслуживающие внимания фармакологов для производства новых лекарственных препаратов для лечения АС. Так, куркума богата 1,7-бис(4-гидроксигидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дионом, известным также как куркумин, который снижает уровни липидов в крови и подавляет АС аорты [39]. В рандомизированном клиническом исследовании прием куркумина в дозе 500 мг в день в течение 8 недель способствовал статистически значимому снижению уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и TNF- α у пациентов, перенесших коронарную плановую ангиопластику [40]. Диетические добавки капсаициноидов, содержащиеся в остром стручковом перце, уменьшают уровень холестерина и ЛПНП, не влияя на триглицериды и ЛПВП [41]. Антиатеросклеротическим эффектом обладают даже изоляты растительных белков за счет оптимального аминокислотного состава и содержания в них остатков биологически активных веществ растений. Согласно результатам мета-анализа, добавление в рацион питания в среднем 25 г соевого протеина в день снижает уровень ЛПНП в крови лиц с легкой гиперхолестеринемией [42].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что замена насыщенных жиров в рационе линолевой кислотой (омега-6, которая является основным компонентом большинства растительных масел, в том числе подсолнечного, соевого и кукурузного) эффективно уменьшает концентрацию холестерина в сыворотке, но не снижает риск смерти от ССЗ [43]. Несмотря на пользу средиземноморской диеты, богатой оливковым маслом [13], при анализе научной литературы не было определено рандомизированных клинических исследований о статистически значимых данных влияния употребления именно оливкового масла или олеиновой кислоты на развитие АС. Это может быть связано с тем, что оливковое масло первого отжима, помимо омега-6, содержит в своем составе кардиопротекторные полифенольные соединения олеуропеин, гидрокситирозол и тирозол. Был описан ингибирующий эффект олеуропеина на коллаген-индуцированную активацию тромбоцитов и выработку IL-8. В экспериментах прием тирозола в дозе 4 мг/кг массы тела с присутствием насыщенных жиров и холестерина уменьшал размер АС поражений по сравнению с животными с той же диетой без тирозола. Определено

ингибирование коллаген-индуцированной активации тромбоцитов под действием гидрокситирозола. У мужчин с повышенным артериальным давлением гидрокситирозол нормализовал липидный профиль крови. Тирозол и гидрокситирозол ингибировали фосфорилирование MAPK (mitogen-activated protein kinase, способствует пролиферации клеток), образование активных форм кислорода, секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе IL-8 [44]. Однако мета-анализ 2024 года показал, что прием омега-3 (основной компонент льняного масла) снижает риск смерти от всех причин, в том числе от обусловленных атеросклерозом ССЗ. Увеличение употребления омега-3 на 1 г в день снижало риск смерти на 3,5 %. Потребление омега-6 и общего количества полиненасыщенных жирных кислот (в том числе олеиновой) не показало значимой связи [45]. В другом мета-анализе также было подтверждено, что высокие дозы омега-3 значительно замедляют прогрессирование АС [46]. Источником омега-3, помимо растений, является жирная рыба, употребление которой значительно снижает уровни триглицеридов в плазме и увеличивает концентрацию антиатерогенных ЛПВП [47]. Кроме того, потребление омега-3 ассоциировано со значительным подавлением агрегации тромбоцитов у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровым контролем [48]. Данные эффекты наблюдались при употреблении источников омега-3 без термической обработки (нерафинированное льняное масло), поскольку образуемые во время жарки масла альдегиды и эпоксижирные кислоты нивелируют полезные эффекты в отношении АС [20].

Роль витаминов и воздействующих на кишечник продуктов в развитии атеросклероза

Определено снижение риска АС периферических артерий при употреблении витаминов А, В6, Е, С и фолиевой кислоты [49]. Важное значение имеет использование в пищу богатыми витаминами группы В продуктов, а не биодобавок с данными витаминами, поскольку мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил никаких доказательств защитного эффекта добавок витаминов группы В на прогрессирование АС [50]. Поскольку витаминами С и Е, предшественниками витамина А и фолиевой кислотой наиболее богаты растения, полученные данные являются еще одним аргументом в пользу использования вегетарианской и веганской диет в профилактике и лечении АС. В рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием проточно-опосредованной дилатации было выявлено, что употребление фолиевой кислоты восстанавливает нарушенную функцию эндотелия при АС [51]. Бета-каротин, рибофлавин и ниацин оказывают воздействие на патогенез АС за счет подавления воспалительных процессов [11]. Согласно мета-анализу, ниацин также достоверно снижает уровни ЛПНП [52]. Несмотря на то, что добавки витаминов группы В не оказывают воздействия на развитие АС, они не являются индукторами болезни. Поэтому использование

витаминов в виде биодобавок не противопоказано больным АС и может быть рекомендовано при наличии их дефицита в пище.

Ключевыми факторами патогенеза АС являются макрофагальные пенистые клетки (МПК) в атеросклеротических бляшках. МПК являются дисфункциональными в отношении аутофагии. Витамин D3 и его рецептор ингибируют образование МПК и индуцируют аутофагию, значительно восстанавливая окислительную липопротеиновую аутофагию, усиливая опосредованный аутофагией распад липидов в макрофагах, тем самым подавляя превращение макрофагов в МПК [53]. В сравнительных экспериментах на юкатанских микросвинках, которых кормили пищей с высоким содержанием холестерина в течение 48 недель, дефицит витамина D3 снижал уровень ЛПВП в плазме и способствовал накоплению холестерина с развитием АС. У животных, которым добавляли витамин D3 в дозе 1000 МЕ в сутки и 3000 МЕ в сутки таких изменений не наблюдалось. На пенистых клетках, полученных из макрофагов моноцитарной линии человека, витамин D3 способствовал поляризации в M2-макрофагов со снижением экспрессии провоспалительных TNF- α , IL-1 β , IL-6 и улучшал отток холестерина [54].

В экспериментах на клеточных культурах витамин D3 предотвращал гибель эндотелиоцитов путем модулирования апоптоза и аутофагии за счет ингибирования образования супероксидного аниона, поддержания функции митохондрий и жизнеспособности клеток, активации киназ и индукции образования NO [55]. В экспериментах на мышах удаление рецептора витамина D3 ускоряло развитие АС за счет усиления адгезии, миграции и переноса холестерина МПК в атеросклеротическую бляшку. Индукция образования МПК происходила из-за взаимодействия рецептора витамина D3 с SERCA2b и активации стрессового CaMKII-JNKp-PPAR γ сигналинга, стимуляции рецепторов CD36 и SR-A1 [56]. Согласно систематическому анализу результатов клинических исследований, дефицит витамина D3 ассоциирован с субклиническим АС [57]. Анализ крови и ультразвуковая доплерография сосудов (УЗДС) взрослых жителей Кореи показал негативную ассоциацию уровня витамина D3 с АС сонных артерий [58]. В клинических исследованиях не было отмечено пагубного влияния больших доз витамина D3 на развитие и течение АС. Даже однократный прием 100 000 МЕ витамина D3 больными АС женщинами не влиял на эндотелиальную функцию и жесткость артерий, на параметры воспаления и коагуляцию [59]. Мета-анализы позволили достоверно определить, что добавление витамина D3 в пищу улучшает эндотелиальную функцию [60], значительно снижает риск утолщения интимедиа сонной артерии [61] и риск ССЗ [62]. В таблице 1 представлены специфические компоненты продуктов питания и их влияние на развитие АС.

Необходимо отметить, что на развитие АС влияет состояние микрофлоры кишечника, на которую влияют не только кисломолочные продукты, содержащие живые бифидобактерии и лактобактерии, но и растительная пища (таблица 2). Нежирные и жирные молочные

Таблица 1. Специфические компоненты пищевых продуктов, обладающие антиатеросклеротическим эффектом и механизмы их действия

Table 1. Specific food components with anti-atherosclerotic effect and their mechanisms of action

Название вещества Name of the substance	Эффект воздействия Impact effect	Пищевые источники Food sources	Автор Author
Ликопин Lycopene	нормализует функцию эндотелия и липидный состав крови normalizes endothelial function and blood lipid composition	томаты tomatoes	[28]
Нарингенин и Гесперетин Naringenin and Hesperetin	ингибируют синтез холестерина путем подавления гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы inhibit cholesterol synthesis by inhibiting hydroxymethylglutaryl-CoA reductase	цитрусовые citrus	[37]
Куркумин Curcumin	снижает уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, TNF-α reduces levels of total cholesterol, triglycerides, LDL, TNF-α	куркума turmeric	[39, 40]
Капсаициноиды Capsaicinoids	уменьшают уровень холестерина и ЛПНП reduce cholesterol and LDL levels	острый стручковый перец hot peppers	[41]
Соевый белок Soy protein	снижает уровень ЛПНП reduce LDL level	соя Soybeans	[42]
Омега-6 жирные кислоты Omega-6 fatty acids	уменьшают концентрацию холестерина reduce cholesterol level	растительные масла (кукурузное, подсолнечное, соевое) vegetable oils (corn, sunflower, soybean)	[43]
Олеуропеин Oleuropein	ингибирует выработку IL-8 и коллаген-индуцированную активацию тромбоцитов inhibits IL-8 production and collagen-induced platelet activation	оливковое масло olive oil	[44]
Гидрокситирозол и тирозол Hydroxytyrosol and Tyrosol	нормализуют липидный профиль крови, ингибируют фосфорилирование MAPK и секрецию провоспалительных цитокинов normalize blood lipid profile, inhibit MAPK phosphorylation and secretion of proinflammatory cytokines	оливковое масло olive oil	[44]
Омега-3 жирные кислоты Omega-3 fatty acids	снижают уровни триглицеридов и увеличивают — ЛПВП, подавляют агрегацию тромбоцитов, замедляют прогрессирование АС reduce triglyceride levels and increase HDL, suppress platelet aggregation, slow atherosclerosis progression	льняное масло, рыба flaxseed oil, fish	[45-48]
Фолиевая кислота Folic acid	восстанавливает нарушенную функцию эндотелия restores impaired endothelial function	цельнозерновой хлеб, бобовые, цитрусовые whole grain bread, legumes, citrus fruits	[51]
Бета-каротин (провитамин А) Beta-carotene (provitamin A)	подавляет воспаление сосудистой стенки suppresses inflammation of the vascular wall	морковь, тыква, грибы carrots, pumpkin, mushrooms	[22]
Ниацин (витамин РР) Niacin (vitamin PP)	подавляет воспаление сосудистой стенки, снижает уровни ЛПНП suppresses inflammation of the vascular wall, reduces LDL levels	бобовые, помидоры, гречневая крупа, арахис, морковь beans, tomatoes, buckwheat, peanuts, carrots	[22, 52]
Витамин D3 Vitamin D3	ингибирует образование МПК, индуцирует аутофагию и распад липидов, снижение синтеза IL-6, TNF-α, IL-1β в макрофагах, предотвращает гибель эндотелиоцитов и улучшает их функцию inhibits the formation of MPC, induces autophagy and lipid breakdown, reduces the synthesis of IL-6, TNF-α, IL-1β in macrophages, prevents the death of endothelial cells and improves their function	грибы, рыба, дрожжи, сыр, сливочное масло, яичный желток mushrooms, fish, yeast, cheese, butter, egg yolk	[53-55, 60]

продукты при их употреблении в умеренных количествах не повышают риск АС, а регулярное употребление йогурта и небольшого количества сыра вызывает антиатерогенный эффект [17]. Это связано с препятствием пробиотиками развития патологической кишечной микрофлоры, вызывающей воспаление (усиливающего развитие АС бляшек), с ферментацией холестерина и липидов микробиотой с образованием безвредных для сосудистой стенки короткоцепочечных жирных кислот [63]. Протективным действием на развитие АС обладают также такие метаболиты бактерий как триме-

тиламин N-оксид и желчные кислоты [64]. Антиатерогенный эффект содержащегося в цитрусовых фруктах нарингенина обусловлен индукцией синтеза желчных кислот кишечной микрофлорой [37]. Кверцетин репчатого лука улучшает ферментативную активность кишечной микробиоты, нормализуя липидный профиль крови [65]. Эффект воздействия ягод и фитохимических веществ обусловлен также их способностью модулировать микробный состав кишечника, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и активируя полезные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila* [66].

Таблица 2. Пищевые продукты, ингибирующие развитие атеросклероза путем воздействия на кишечник
Table 2. Foods that inhibit the development of atherosclerosis by affecting the intestines

Название вещества Name of the substance	Эффект воздействия Impact effect	Пищевые источники Food sources	Автор Author
Водорастворимые пищевые волокна (бета-глюканы, камеди, пектин, слизь, устойчивые крахмалы и фруктаны) Water-soluble dietary fiber (beta-glucans, gums, pectin, mucilage, resistant starches and fructans)	адсорбируют и связывают холестерин, снижая его всасывание и усиливая выведение с желчью и фекальными липидами adsorb and bind cholesterol, reducing its absorption and increasing its excretion with bile and fecal lipids	ячмень, овес, бобовые, овощи, фрукты barley, oats, legumes, vegetables, fruits	[23]
Нерастворимые пищевые волокна (гемичеселлюлоза, лигнин, целлюлоза) Insoluble dietary fiber (hemicellulose, lignin, cellulose)	сокращают время транзита холестерина по кишечнику, снижая таким образом его всасывание reduce the transit time of cholesterol through the intestines, thus reducing its absorption	орехи, отруби, цельнозерновые продукты nuts, bran, whole grains	[23]
Кисломолочные бактерии (пробиотики) Lactic acid bacteria (probiotics)	препятствуют развитию инфекции, вызывающей воспаление, участвуют в метаболизме холестерина в кишечнике prevent the development of infection that causes inflammation, participate in cholesterol metabolism in the intestine	сыр, йогурт, кефир, творог cheese, yogurt, kefir, cottage cheese	[63]
Нарингенин Naringenin	индуцирует синтез желчных кислот кишечной микрофлорой induces the synthesis of bile acids by intestinal microflora	цитрусовые citrus	[37]
Кверцетин Quercetin	улучшает ферментативную активность кишечной микробиоты improves the enzymatic activity of intestinal microbiota	репчатый лук onion	[65]
Фитохимические вещества Phytochemicals	активируют полезные бактерии в кишечнике, способствуя метаболизму холестерина activate beneficial bacteria in the gut, promoting cholesterol metabolism	ягоды berries	[66]

Атерогенные пищевые продукты

В развитии АС немаловажную роль играет поступление холестерина из употребляемых продуктов [67]. Поэтому использование пищи животного происхождения, богатой холестерином (особенно красного и белого мяса), способствует повышению уровней холестерина ЛПНП [68], повышению риска АС и ассоциированной с ним смертности [16]. На развитие АС влияют также продукты, способствующие воспалительным процессам (богатые витамином В12, холестерином, жирами и углеводами, высококалорийные продукты, насыщенные и транс-жиры), которые повышают уровни IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF α и С-реактивного белка, вовлеченные в патогенез заболевания [69].

Поскольку АС ассоциирован со старением и укорочением теломер [70], независимо от демографических данных, образа жизни и употребления других продуктов и напитков, использование в пищу обработанного мяса вызывает укорочение теломер, способствуя развитию АС [71]. Высокие концентрации фосфата в сыворотке крови повышают риск развития субклинического коронарного АС и смерти от ССЗ на 44 % [72]. Поскольку современная пищевая промышленность активно добавляет фосфаты в сырое мясо (для улучшения вододерживающей способности и растворимости белка) и мясопродукты, их употребление способствует развитию АС [73]. В экспериментах на ApoE-/- мышах определена роль перегрузки железом в усугублении течения АС, а также улучшение состояния сосудов при бедной железом диете и хелатной терапии железа. Поэтому рекомендуется ограничить потребление продуктов, богатых железом больным с АС (красное гемовое мясо) [74].

Растительные жиры также могут быть атерогенными при их использовании для жарки. Кулинарные масла, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, при жарке образуют высокие концентрации генотоксических и цитотоксических продуктов окисления липидов (включая эпоксижирные кислоты и альдегиды) за счет кислородных рециркуляционных перекисных всплесков. Данные токсины всасываются через кишечник и способствуют воспалительным процессам сосудистой стенки, индуцируя АС [20]. Поэтому для вегетарианцев и веганов с целью профилактики АС рекомендуется ограничить употребление продуктов питания с использованием жарки на растительных маслах. Так, ежедневное употребление картофельных чипсов в течение 4 недель здоровыми добровольцами показало значительное увеличение концентрации окисленных ЛПНП, IL-6, С-реактивного белка одновременно с увеличением концентрации акриламида в их крови. Обнаруженные изменения оказались факторами риска развития АС [75]. В то же время у пожилых людей с ИБС в субклинической стадии употребление печеного картофеля и пюре не влияло на прогрессирование болезни и кальцификацию коронарных артерий [76].

Упаковка пищевых продуктов и пластификаторы в поливинилхлоридных материалах содержат фталаты. В результате повседневного использования пластика при контакте его с пищей, в организм поступают фталаты, нарушающие метаболизм липидов и ускоряющих развитие АС. Определена достоверная взаимосвязь использования фталатов с утолщением интима медиа [77]. Согласно результатам нескольких мета-анализов, добавки кальция в употребляемые продукты ассоциированы с повышенным риском ИБС, тогда как

Таблица 3. Пищевые продукты, способствующие развитию атеросклероза
Table 3. Food products that promote the development of atherosclerosis

Продукты питания Food products	Эффект воздействия Impact effect	Автор Author
Мясо, сыр, яичный желток, сало, субпродукты Meat, cheese, egg yolk, lard, offal	источники экзогенного холестерина, повышают уровни ЛПНП exogenous cholesterol sources increase LDL levels	[67, 68]
Обработанное мясо Processed meat	укорочение теломер, старение эндотелия сосудов telomere shortening, vascular endothelial aging	[71]
Мясные продукты с фосфатами Meat products with phosphates	вызывают развитие коронарного атеросклероза cause the development of coronary atherosclerosis	[72, 73]
Богатые железом продукты (гемовое мясо) Iron-rich foods (heme meats)	способствуют прогрессированию атеросклероза contribute to the progression of atherosclerosis	[74]
Богатые витамином B12, холестерином, жирами и углеводами, высококалорийные продукты Rich in vitamin B12, cholesterol, fats and carbohydrates, high-calorie foods	индуцируют синтез IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка, вовлеченных в патогенез АС, способствуя воспалению сосудистой стенки induce the synthesis of IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein, involved in the pathogenesis of AS, promoting inflammation of the vascular wall	[69]
Жареные на растительном масле продукты Fried foods in vegetable oil	образуют высокие концентрации генотоксических и цитотоксических продуктов окисления липидов (эпоксигирные кислоты и альдегиды) form high concentrations of genotoxic and cytotoxic lipid oxidation products (epoxy fatty acids and aldehydes)	[20]
Картофельные чипсы Potato chips	увеличивают концентрации окисленных ЛПНП, IL-6, С-реактивного белка increase concentrations of oxidized LDL, IL-6, C-reactive protein	[75]
Продукты, хранящиеся в пластиковой упаковке, содержащей фталаты Products stored in plastic packaging containing phthalates	нарушают метаболизм липидов, ускоряют развитие атеросклероза, утолщают интима медиа disrupt lipid metabolism, accelerate the development of atherosclerosis, thicken the intima media	[77]
Продукты с добавками кальция Products with calcium additives	повышают риск ИБС increase the risk of coronary heart disease	[78]
Напитки с сахарозой Drinks with sucrose	повышают риск ИБС у мужчин increase the risk of coronary heart disease in men	[79]

потребление богатых естественным кальцием пищевых источников не влияет на развитие АС коронарных артерий. Естественным называется содержащийся в потребляемых продуктах питания (живых организмах растительного и животного происхождения) кальций в виде различных солей в составе цитоплазмы и внеклеточной жидкости. Соответственно, добавляемые искусственным путем в продукты питания или биодобавки соли кальция (главным образом кальция карбонат и цитрат) являются неестественными и способствуют развитию АС [78]. Проспективные клинические исследования свидетельствуют о достоверном повышении риска ИБС у мужчин при потреблении послащенных сахаром напитков [79]. В таблице 3 представлены пищевые продукты и эффекты их воздействия, употребление которых следует исключить или значительно ограничить для профилактики АС.

Закключение

Основой российских и зарубежных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза является правильно подобранная диета, благодаря которой можно достигнуть целевых уровней холестерина и ЛПНП в крови. Проведенный анализ научной литературы показал, что наиболее подходящими для этого являются вегетарианская, веганская и средиземноморская диеты. Эффект обусловлен антиатеросклеротическим

действием содержащихся в растительных продуктах пищевых волокон, которые ускоряют эвакуацию содержимого кишечника, адсорбируют и связывают холестерин, усиливая его выведение из организма. Кроме того, омега-6 жирные кислоты, соевый белок, куркумин и капсаиноиды уменьшают концентрацию ЛПНП в крови. Определен противовоспалительный эффект содержащихся в пищевых продуктах бета-каротина, витаминов PP и D3, пробиотиков. Ликопин, фолиевая кислота, витамин D3 нормализуют функцию эндотелия сосудов. Описаны многообразные эффекты воздействия на патогенез атеросклероза содержащихся в растительных продуктах полифенолов, а также способность гесперетина и нарингенина в составе цитрусовых ингибировать синтез холестерина в печени за счет подавления гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы. Важным способом профилактики и лечения атеросклероза является также исключение атерогенных пищевых продуктов, жареных на растительном масле (содержат альдегиды и эпоксигирные кислоты), богатых холестерином (мясо, сыр, яичный желток, субпродукты), фосфатами, железом, насыщенными и транс-жирами, с добавками кальция, хранящихся в содержащей фталаты пластиковой упаковке, сладких напитков. Необходимо также ограничение потребления высококалорийной пищи, ограничение углеводов с высоким гликемическим индексом, чипсов и приготовленных во фритюре продуктов.

Вклад авторов:

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

Мустафин Р.Н.: разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Галиева Э.А.: 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.: 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.: development of the concept, search for literary sources, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/ References:

- Visseren F.L. J., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.* 2021; 42(34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; (2): 6-29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/ Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal.* 2020; (2): 6-29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29 [in Russian].
- Heffron S.P., Rockman C.B., Adelman M.A., et al. Greater Frequency of Fruit and Vegetable Consumption Is Associated with Lower Prevalence of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37: 1234-1240. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308474.
- Dybvik J.S., Svendsen M., Aune D. Vegetarian and vegan diets and the risk of cardiovascular disease, ischemic heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Nutr.* 2023; 62(1): 51-69. doi: 10.1007/s00394-022-02942-8.
- Koch C.A., Kjeldsen E.W., Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart. J.* 2023; 44(28): 2609-2622. doi: 10.1093/eurheartj/ehad211.
- Esselstyn C.B. Jr., Gendy G., Doyle J. et al. A way to reverse CAD? *J. Fam. Pract.* 2014; 63(7): 356-364b.
- US Burden of Disease Collaborators; Mokdad A.H., Ballestros K. et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA.* 2018; 319(14): 1444-1472. doi: 10.1001/jama.2018.0158.
- Saz-Lara A., Battino M., Del Saz Lara A. et al. Differences in carotid to femoral pulse wave velocity and carotid intima media thickness between vegetarian and omnivorous diets in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2024; 15(3): 1135-1143. doi: 10.1039/d3fo05061k.
- Lampsas S., Xenou M., Oikonomou E. et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules.* 2023; 28(3): 969. doi: 10.3390/molecules28030969.
- Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. Роль микроРНК и ретроэлементов в патогенезе атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины.* 2024; 14(2): 85-95.
- 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 [in Russian]
- Fan H., Zhou J., Huang Y. et al. A Proinflammatory Diet Is Associated with Higher Risk of Peripheral Artery Disease. *Nutrients.* 2022; 14(17): 3490. doi: 10.3390/nu14173490.
- Mathur R., Ahmid Z., Ashor A.W. et al. Effects of dietary-based weight loss interventions on biomarkers of endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2023; 77(10): 927-940. doi: 10.1038/s41430-023-01307-6.
- Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R. et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv. Nutr.* 2014; 5(3): 330S-6S. doi: 10.3945/an.113.005389.
- Willcox B.J., Willcox D.C., Todoriki H. et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1114: 434-55. doi: 10.1196/annals.1396.037.
- Рудченко И.В., Тыренко В.В., Качнов В.А. Питание — один из важных факторов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(3): 2301. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2301.
- Rudchenko I.V., Tyrenko V.V., Kachnov V.A. Nutrition as one of the important factors in prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(3): 2301. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2301 [in Russian]
- Seidemann S.B., Claggett B., Cheng S., et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public. Health.* 2018; 3(9): e419-e428. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
- Riccardi G., Giosuè A., Calabrese I., Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2022; 118(5): 1188-1204. doi: 10.1093/cvr/cvab173.
- Ежов М.В., Кухарчу В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28(5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28(5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [in Russian]
- Shah B., Newman J.D., Woolf K. et al. Anti-Inflammatory Effects of a Vegan Diet Versus the American Heart Association-Recommended Diet in Coronary Artery Disease Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(23): e011367. doi: 10.1161/JAHA.118.011367.
- Grootveld M., Percival B.C., Leenders J., Wilson P.B. Potential Adverse Public Health Effects Afforded by the Ingestion of Dietary Lipid Oxidation Product Toxins: Significance of Fried Food Sources. *Nutrients.* 2020; 12(4): 974. doi: 10.3390/nu12040974.
- Juvvi P., Kumar R., Semwal A.D. Recent studies on alternative technologies for deep-fat frying. *J. Food Sci. Technol.* 2024; 61(8): 1417-1427. doi: 10.1007/s13197-023-05911-z.
- Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.* 2012; 2(84): 153-158.
- Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. Physiology of cholesterol metabolism (the review). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS.* 2012; 2(84): 153-158 [in Russian]

23. Soliman G.A. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1155. doi: 10.3390/nu11051155.
24. Arnesen E.K., Thorisdottir B., Bärebring L. et al. Nuts and seeds consumption and risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes and their risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Food Nutr. Res.* 2023; 67. doi: 10.29219/fnr.v67.8961.
25. Wang Y., Harding S.V., Thandapilly S.J. et al. Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br.J. Nutr.* 2017; 118(10): 822-829. doi: 10.1017/S0007114517002835.
26. Gulati S., Misra A., Pandey R.M. Effects of 3 g of soluble fiber from oats on lipid levels of Asian Indians — a randomized controlled, parallel arm study. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 71. doi: 10.1186/s12944-017-0460-3.
27. Cicero A.F. G., Fogacci F., Stojan A.P., Toth P.P. Red Yeast Rice for the Improvement of Lipid Profiles in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2288. doi: 10.3390/nu15102288.
28. Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K., et al. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017; 257: 100-108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009.
29. Poti F., Santi D., Spaggiari G. et al. Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2): 351. doi: 10.3390/ijms20020351.
30. Behl T., Bungau S., Kumar K. et al. Pleotropic Effects of Polyphenols in Cardiovascular System. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 130: 110714. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110714.
31. Nakayama H., Tsuge N., Sawada H., Higashi Y. Chronic intake of onion extract containing quercetin improved postprandial endothelial dysfunction in healthy men. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013; 32(3): 160-4. doi: 10.1080/07315724.2013.797858.
32. Gao X., Yanan J., Santhanam R.K. et al. Garlic flavonoids alleviate H₂O₂ induced oxidative damage in L02 cells and induced apoptosis in HepG2 cells by Bcl-2/Caspase pathway. *J. Food Sci.* 2021; 86(2): 366-375. doi: 10.1111/1750-3841.15599.
33. Lindstedt S., Wlosinska M., Nilsson A.C. et al. Successful improved peripheral tissue perfusion was seen in patients with atherosclerosis after 12 months of treatment with aged garlic extract. *Int. Wound J.* 2021; 18(5): 681-691. doi: 10.1111/iwj.13570.
34. Wlosinska M., Nilsson A.C., Hlebowicz J. et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process — a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complement. Med. Ther.* 2020; 20(1): 132. doi: 10.1186/s12906-020-02932-5.
35. Damay V.A., Ivan I. Resveratrol as an Anti-inflammatory Agent in Coronary Artery Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Chin. J. Integr. Med.* 2024 Jul 3. doi: 10.1007/s11655-024-3665-0.
36. Ebrahimi F., Ghazimoradi M.M., Fatima G., Bahramsoltani R. Citrus flavonoids and adhesion molecules: Potential role in the management of atherosclerosis. *Heliyon*. 2023; 9(11): e21849. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21849.
37. Wang F., Zhao C., Yang M. et al. Four Citrus Flavanones Exert Atherosclerosis Alleviation Effects in ApoE^{-/-} Mice via Different Metabolic and Signaling Pathways. *J. Agric. Food Chem.* 2021; 69(17): 5226-5237. doi: 10.1021/acs.jafc.1c01463.
38. Mulvihill E.E., Burke A.C., Huff M.W. Citrus Flavonoids as Regulators of Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Annu. Rev. Nutr.* 2016; 36: 275-99. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050718.
39. Lin K., Chen H., Chen X. et al. Efficacy of Curcumin on Aortic Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Mouse Studies and Insights into Possible Mechanisms. *Oxid. Med Cell. Longev.* 2020; 2020: 1520747. doi: 10.1155/2020/1520747.
40. Helli B., Gerami H., Kavianpour M. et al. Curcumin Nanomicelle Improves Lipid Profile, Stress Oxidative Factors and Inflammatory Markers in Patients Undergoing Coronary Elective Angioplasty; A Randomized Clinical Trial. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21(11): 2090-2098. doi: 10.2174/1871530321666210104145231.
41. Kelava L., Nemeth D., Hegyi P. et al. Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022; 62(25): 7025-7035. doi: 10.1080/10408398.2021.1910138.
42. Harland J.L., Haffner T.A. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1): 13-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.
43. Ramsden C.E., Zamora D., Majchrzak-Hong S. et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016; 353: i1246. doi: 10.1136/bmj.i1246.
44. Mehmood A., Usman M., Patil P. et al. A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols. *Food Sci. Nutr.* 2020; 8(9): 4639-4655. doi: 10.1002/fsn3.1668.
45. Luo S., Hou H., Wang Y. et al. Effects of omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2024; 15(3): 1208-1222. doi: 10.1039/d3fo02522e.
46. Sekikawa A., Cui C., Sugiyama D. et al. Effect of High-Dose Marine Omega-3 Fatty Acids on Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2599. doi: 10.3390/nu11112599.
47. Alhassan A., Young J., Lean M.E. J., Lara J. Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*. 2017; 266: 87-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.028.
48. Gao L.G., Cao J., Mao Q.X. et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013; 226(2): 328-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056.
49. Naqvi A.Z., Davis R.B., Mukamal K.J. Nutrient intake and peripheral artery disease in adults: Key considerations in cross-sectional studies. *Clin. Nutr.* 2014; 33: 443-447. doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.011.
50. Bleys J., Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R. et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am.J. Clin. Nutr.* 2006; 84(4): 880-887.
51. Liu Y., Tian T., Zhang H. et al. The effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 31-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.032.
52. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 353-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023.
53. Kumar S., Nanduri R., Bhagyaraj E. et al. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation. *Autophagy*. 2021; 17(9): 2273-2289. doi: 10.1080/15548627.2020.1822088.
54. Yin K., You Y., Swier V. et al. Vitamin D Protects Against Atherosclerosis via Regulation of Cholesterol Efflux and Macrophage Polarization in Hypercholesterolemic Swine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35(11): 2432-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306132.

55. Uberti F., Lattuada D., Morsanuto V. et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(4): 1367-74. doi: 10.1210/jc.2013-2103.
56. Oh J., Riek A.E., Darwech I. et al. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep.* 2015; 10(11): 1872-86. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.043.
57. Lupoli R., Vaccaro A., Ambrosino P. et al. Impact of Vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: a pooled analysis of cohort studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(7): 2146-2153. doi: 10.1210/jc.2017-00342.
58. Choi Y.K., Song S.W., Shin B.R. et al. Serum vitamin D level is negatively associated with carotid atherosclerosis in Korean adults. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017; 68(1): 90-96. doi: 10.1080/09637486.2016.1216526.
59. Stricker H., Tosi Bianda F., Guidicelli-Nicolosi S. et al. Effect of a single, oral, high-dose vitamin D supplementation on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: a randomised controlled pilot study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 44(3): 307-12. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.06.023.
60. Pincombe N.L., Pearson M.J., Smart N.A. et al. Effect of vitamin D supplementation on endothelial function — An updated systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019; 29(12): 1261-1272. doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.005.
61. Säidifard N., Tangestani H., Djafarian K. et al. Serum Vitamin D Level and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Control Trials. *Horm. Metab. Res.* 2020; 52(5): 305-315. doi: 10.1055/a-1153-0657.
62. Zhou A., Selvanayagam J.B., Hyppönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur. Heart. J.* 2022; 43(18): 1731-1739. doi: 10.1093/eurheartj/ehab809.
63. Jonsson A.L., Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(2): 79-87. doi: 10.1038/nrcardio.2016.183.
64. Vourakis M., Mayer G., Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 8074. doi: 10.3390/ijms22158074.
65. Grzelak-Błaszczak K., Milala J., Kosmala M. et al. Onion quercetin monoglycosides alter microbial activity and increase antioxidant capacity. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 56: 81-88. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.002.
66. Khalili L., Centner A.M., Salazar G. Effects of Berries, Phytochemicals, and Probiotics on Atherosclerosis through Gut Microbiota Modification: A Meta-Analysis of Animal Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(4): 3084. doi: 10.3390/ijms24043084.
67. Groen A.K., Bloks V.W., Verkade H., Kuipers F. Cross-talk between liver and intestine in control of cholesterol and energy homeostasis. *Mol. Aspects Med.* 2014; 37: 77-88. doi: 10.1016/j.mam.2014.02.001.
68. Bergeron N., Chiu S., Williams P.T. et al. Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110(1): 24-33. doi: 10.1093/ajcn/nqz035.
69. Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G., et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014; 17: 1689-1696. doi: 10.1017/S1368980013002115.
70. Samani N.J., Boulby R., Butler R. et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001; 358(9280): 472-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05633-1.
71. Nettleton J.A., Diez-Roux A., Jenny N.S. et al. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88(5): 1405-12.
72. Torrijo-Belanche C., Moreno-Franco B., Muñoz-Cabrejas A. et al. High Serum Phosphate Is Associated with Cardiovascular Mortality and Subclinical Coronary Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024; 16(11): 1599. doi: 10.3390/nu16111599.
73. Molina R.E., Bohrer B.M., Mejia S.M. V. Phosphate alternatives for meat processing and challenges for the industry: A critical review. *Food. Res. Int.* 2023; 166: 112624. doi: 10.1016/j.foodres.2023.112624.
74. Vinchi F., Porto G., Simmelbauer A. et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction. *Eur. Heart J.* 2020; 41(28): 2681-2695. doi: 10.1093/eurheartj/ehz112.
75. Naruszewicz M., Zapolska-Downar D., Kośmider A. et al. Chronic intake of potato chips in humans increases the production of reactive oxygen radicals by leukocytes and increases plasma C-reactive protein: a pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89(3): 773-7. doi: 10.3945/ajcn.2008.26647.
76. Qavi A.H., Zhou G., Ward R.E. et al. Association of potato consumption with calcified atherosclerotic plaques in the coronary arteries: The NHLBI Family Heart Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023; 33(12): 2413-2418. doi: 10.1016/j.numecd.2023.07.027.
77. Mérida D.M., Acosta-Reyes J., Bayán-Bravo A. et al. Phthalate exposure and subclinical carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Pollut.* 2024; 350: 124044. doi: 10.1016/j.envpol.2024.124044.
78. Morelli M.B., Santulli G., Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis.* 2020; 296: 68-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008.
79. Huang C., Huang J., Tian Y. et al. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2014; 234(1): 11-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.037.

Информация об авторах

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), Уфа, e-mail: ruj179@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Галиева Эвелина Алимовна — магистрант Института гуманитарных и социальных наук Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, e-mail: 30evelyna01@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>

Information about the authors

Rustam N. Mustafin — PhD, associate professor of the department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: ruj179@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

Evelina A. Galieva — master's student of the Institute of humanities and social sciences of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ufa University of Science and Technology», Ufa, e-mail: 30evelyna01@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-17-23

УДК 616.12-008.313.2-085.222

EDN: MOGTFJ

**Д.А. Ишмаев¹, М.С. Васильева², Д.В. Дупляков^{1,2}**¹— ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия²— ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер
им. В.П. Полякова», Самара, Россия

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

D.A. Ishmaev¹, M.S. Vasileva², D.V. Duplyakov^{1,2}¹— FSBEI HE «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Samara, Russia²— SBHI «V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary»,
Samara, Russia

Effect of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on The Development and Course of Atrial Fibrillation

Резюме

Фибрилляция предсердий — одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма, связанное с повышенным риском инсульта, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций. На развитие аритмии влияет ряд факторов риска, включая артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и эндокринные расстройства. Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (2024) подчеркивают важность управления факторами риска для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины), изначально применявшиеся как гипогликемические препараты, сегодня широко используются и для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако вопрос о применении этих препаратов с целью снижения риска возникновения и улучшения течения фибрилляции предсердий остается открытым. С целью поиска ответа на него был проведен обзор литературы, который показал, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа теоретически могут обладать антиаритмическим эффектом, реализующимся за счет нескольких механизмов. Анализ научных данных говорит о том, что в большинстве случаев использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа уменьшает риск развития впервые возникшей фибрилляции предсердий, положительно влияет на течение аритмии и снижает риск ее рецидива после аблации. При этом до конца не ясно, являются ли обсуждаемые вопросы класс-эффектом или препараты, входящие в группу глифлозинов, имеют разную эффективность. Обозначенные вопросы обуславливают необходимость проведения дальнейших проспективных исследований для подтверждения антиаритмического эффекта у ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ингибиторы НГЛТ2, глифлозины, сахарный диабет

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 17.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 22.11.2024 г.

Принята к публикации 09.12.2024 г.

Для цитирования: Ишмаев Д.А., Васильева М.С., Дупляков Д.В. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 17-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-17-23. EDN: MOGTFJ

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common heart rhythm disorders associated with an increased risk of stroke, cardiovascular mortality and hospitalizations. The development of arrhythmias is influenced by a number of risk factors, including arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease and endocrine disorders. New guidelines from the European Society of Cardiology (2024) emphasize the importance of managing risk factors to improve treatment efficacy and prognosis in patients with atrial fibrillation. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins), originally used as hypoglycemic drugs, are now also widely used to reduce the risk of adverse cardiovascular events. However, the use of these drugs to reduce the risk of atrial fibrillation and improve the course of atrial fibrillation remains an open question. In order to find an answer to this question, a literature review was conducted, which showed that inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 can theoretically have an antiarrhythmic effect realized through several mechanisms. Analysis of scientific data suggests that in most cases, the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors reduces the risk of first-time atrial fibrillation, has a positive effect on the course of arrhythmia and reduces the risk of its recurrence after ablation. At the same time, it is not clear to the end whether the discussed issues are class-effect or the drugs belonging to the gliflozin group have different efficacy. The mentioned issues necessitate further prospective studies to confirm the antiarrhythmic effect in sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

Key words: atrial fibrillation, SGLT2 Inhibitors, gliflozins, diabetes mellitus

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.10.2024

Reviewer approved 22.11.2024

Accepted for publication on 09.12.2024

For citation: Ishmaev D.A., Vasileva M.S., Duplyakov D.V. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on The Development and Course of Atrial Fibrillation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 17-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-17-23. EDN: MOGTFJ

ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, NHE1 — Na⁺/H⁺ обменник первого типа, АССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, ассоциированное с повышенным риском развития кардиоэмболического инсульта, смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и госпитализации [1]. Частота встречаемости ФП в популяции достигает 2 %, и среди российских пациентов данные существенно не различаются [2, 3]. В отдельных группах этот показатель может быть еще выше. Например, среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, распространенность предсердных аритмий в течение месяца после заражения в 12 раз превышает средний уровень в общей популяции [4]. При этом на фоне увеличения продолжительности жизни населения вероятным будет все более значительный рост заболеваемости ФП: в ближайшие 50 лет распространенность аритмии может увеличиться вдвое [5].

В большинстве случаев определить точную этиологию ФП не представляется возможным, однако существуют клинические состояния, определяющие повышенный риск развития аритмии. К ним относится ряд сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца, приобретенные и врожденные пороки сердца [6, 7]. По данным Фремингемского исследования ХСН повышает риск развития ФП у мужчин в 8,5 раза, а у женщин — в 14 раз [8]. Нередкими причинами являются и эндокринные расстройства, в частности сахарный диабет (СД), который

приводит к повышению риска развития ФП на 28 % [9]. Причем в развитии аритмии существенную роль играет не столько сопутствующая сердечно-сосудистая патология, сколько связанные с СД факторы: колебания уровня глюкозы в крови, оксидативный стресс и воспаление [10].

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2024) по лечению ФП большое внимание уделяется проблеме коморбидности. Стратегия CARE (С — коррекция факторов риска и сопутствующих патологий; А — профилактика инсультов и системных тромбоэмболий; R — уменьшение выраженности симптомов путем контроля частоты желудочковых сокращений и контроля ритма; E — обследование и динамическое наблюдение) у коморбидных пациентов подразумевает управление факторами риска во избежание рецидивов и прогрессирования ФП, что позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз, предотвращая неблагоприятные исходы [11].

В последние годы в клиническую практику активно вошли ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2, глифлозины). Будучи изначально заявленными как гипогликемические препараты, эти лекарственные средства продемонстрировали способность снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и риск госпитализаций по поводу ХСН, а также показали влияние на уменьшение риска прогрессирования хронической болезни почек [12, 13]. Сегодня дапа- и эмпаглифлозины рекомендованы всем пациентам с ХСН вне зависимости от фракции

выброса, в том числе при наличии у них ФП [11, 14]. Несмотря на доказанную эффективность иНГЛТ2, открытым остается вопрос возможности их применения с целью снижения риска возникновения ФП и влияния на течение уже существующей аритмии.

Цель обзора — изучить возможности иНГЛТ2 в отношении снижения риска возникновения и улучшение течения ФП.

Методология поиска

Проведен поиск литературных источников, включавший релевантные статьи в базах PubMed, eLIBRARY, а также на сайте ClinicalTrials, на русском и английском языках за период 2016-2024 гг. При поиске публикаций использовались следующие ключевые слова и их словосочетания: ингибиторы НГЛТ2, глифлозины, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, антиаритмический эффект, SGLT-2 inhibitors, gliflozins, atrial fibrillation, diabetes mellitus, antiarrhythmic effect. Поиск включал систематические обзоры, метаанализы, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и наблюдательные исследования. В окончательный анализ публикаций не включались тезисы, постерные доклады, диссертации и материалы конференций. Всего было проанализировано 130 публикаций, а для окончательного анализа было отобрано 18 работ, среди которых в пяти обсуждались возможные антиаритмические механизмы действия иНГЛТ2 [19-23], а в 13 работах — эффективность глифлозинов в снижении риска возникновения ФП и влиянии на течение уже имеющейся аритмии [24-36].

Механизмы антиаритмического эффекта иНГЛТ2

Сегодня описано множество плеiotропных эффектов глифлозинов, которые включают в себя снижение альбуминурии, артериального давления, массы тела,

уровня мочевой кислоты [15-18]. Однако наличие у них именно антиаритмического эффекта пока остается открытым вопросом. Вместе с тем, оксидативный стресс и энергетический дефицит кардиомиоцитов, лежащие в основе аритмогенеза ФП, связаны с дисфункцией митохондрий и нарушением обмена натрия и кальция, что может являться точкой приложения действия глифлозинов.

Возможным механизмом антиаритмического эффекта глифлозинов является дополнительное ингибирование Na^+/H^+ обменника первого типа (NHE1) [19]. Основная причина гиперактивации NHE1 — внутриклеточный ацидоз, индуцированный ишемией миокарда [20]. Дополнительно на экспериментальной модели было показано, что активация NHE1 происходит и во время развития предсердных тахикардий [21], а позже в работе авторов из Китая (2008) было установлено, что активность NHE1 однозначно повышена как в «стареющих» предсердиях, так и в предсердиях с фибрилляцией [22]. Независимо от причины гиперактивации NHE1 это приводит к перегрузке цитозоли ионами Na^+ , что изменяет работу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника в обратном направлении и способствует перегрузке цитозоли ионами Ca^{2+} . Это ассоциировано с развитием сердечной дисфункции, аномалиями проводимости и триггерной активностью, что может участвовать в аритмогенезе ФП [20, 23]. Одновременно с той же целью активируется $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник на мембране митохондрий, что приводит к увеличению оттока Ca^{2+} из органеллы. Снижение внутримитохондриальной концентрации Ca^{2+} обуславливает нарушение ряда важных функций, включая нарушение работы АТФ-синтазы и избыточный синтез активных форм кислорода, что, в совокупности, приводит к более выраженному ремоделированию предсердий, в том числе у пациентов с уже имеющейся ФП [19]. Однако, это не отменяет влияния других возможных механизмов в создании антиаритмического эффекта иНГЛТ2 (рис. 1), учитывая, что однозначного ответа на вопрос о ключевом механизме сегодня нет.

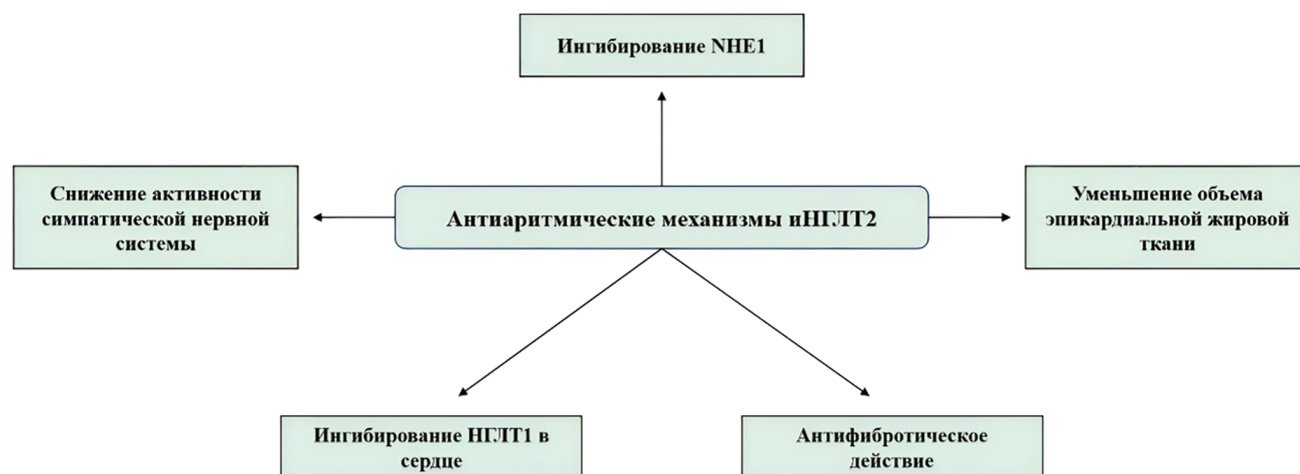


Рисунок 1. Механизмы, предположительно лежащие в основе антиаритмического эффекта иНГЛТ2

Примечание. иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГЛТ1 — натрий-глюкозный котранспортер 1 типа, NHE1 — Na^+/H^+ обменник 1 типа

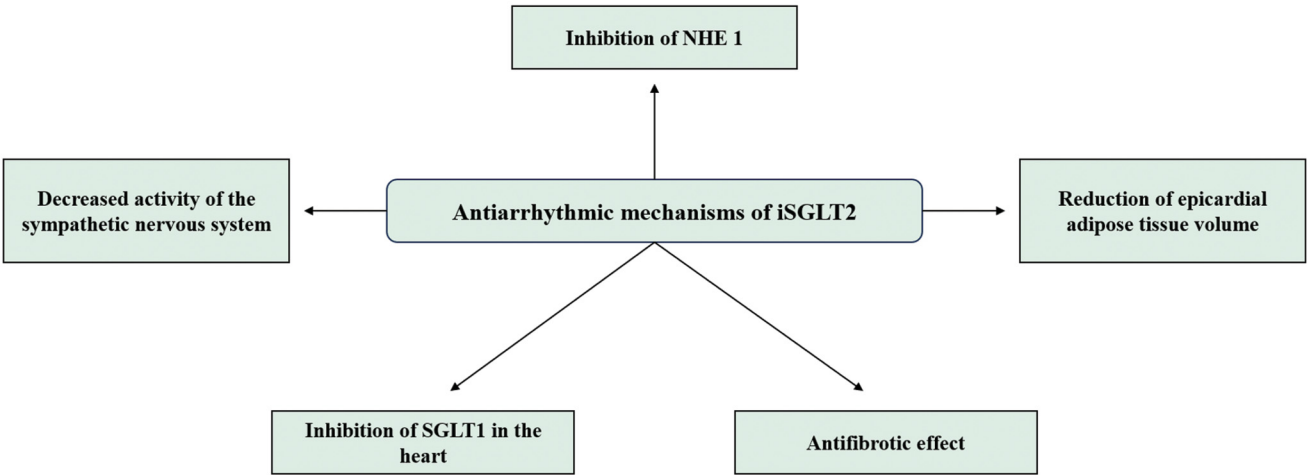


Figure 1. Mechanisms putatively underlying the antiarrhythmic effect of iSGLT2
Note. iSGLT2 — sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, SGLT1 — sodium-glucose cotransporter type 1, NHE1 — Na⁺/H⁺ exchanger type 1

Роль иНГЛТ2 в снижении риска развития впервые возникшей ФП

Большинство крупных РКИ посвящено изучению влияния иНГЛТ2 на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ACC3), и ХСН. Одно из них — исследование DECLARE-TIMI 58, где изучалось влияние дапаглифлозина на пациентов с СД при наличии у них ACC3 (n=6974), или существенного риска развития таких заболеваний (n=10 186). В связи с тем, что перед авторами оригинального исследования не стояло цели определения возможностей иНГЛТ2 в отдалении дебюта ФП, дополнительно был проведен ретроспективный анализ отдельной группы пациентов (n=1116), который показал снижение риска развития аритмии на 19% по сравнению с плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68-0,95; p=0,009). При этом результаты не зависели от конкретного диагноза ACC3 или ХСН в анамнезе [24].

Альтернативные результаты были получены в исследовании DAPA-HF. Butt J.H., et al. (2022) показали, что применение дапаглифлозина не приводило к снижению риска развития впервые возникшей ФП у пациентов (n=2834) с ХСН со сниженной фракцией выброса (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,60-1,22). Это можно объяснить особенностями исследования, которое, вероятно, проводилось недостаточно длительно для выявления антиаритмического эффекта иНГЛТ2: медиана наблюдения составила 18 месяцев, в то время как период наблюдения в DECLARE-TIMI 58 составил 48 месяцев, а влияние на ФП обычно выявлялось через 24 месяца от начала применения дапаглифлозина, хоть и в совершенно другой популяции пациентов. Кроме этого, следует отметить низкую интенсивность мониторинга ФП в исследовании DAPA-HF, которая могла привести к пропуску эпизодов аритмии, что

и объясняет малое число пациентов с впервые возникшей ФП (n=123; 4,3%) [25].

Проблема недостаточного выявления ФП, по всей видимости, содержится и в других крупных РКИ, посвященных иНГЛТ2, потому что регистрация ФП не являлась одной из конечных точек, а рассматривалась лишь как нежелательное явление и диагноз часто ставился лишь на основании анамнеза и регистрации электрокардиограммы при контрольных визитах пациента. Например, в исследовании EMPAREG OUTCOME частота впервые возникшей ФП так же была низкой и без существенных различий между группой плацебо (n=106; 1,6%) и эмпаглифлозином (n=153; 2,3%) [26].

В пользу положительного влияния иНГЛТ2 на предотвращение развития впервые возникшей ФП стоит отметить, что результаты анализа исследования DECLARE-TIMI 58 оказались сходными с результатами проведенных метаанализов. Например, метаанализ 34 исследований (n=63 166, 63% мужчин, средний возраст 60 лет) показал, что применение иНГЛТ2 приводило к снижению риска возникновения любых видов предсердных аритмий у пациентов с СД (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,69-0,95; p=0,008) [27]. Однако на более широкой выборке (46 исследований, n = 101 100) в другом метаанализе результаты вновь отличались: согласно заключению авторов, иНГЛТ2 не снижают риск возникновения ФП независимо от продолжительности наблюдения, типа или дозы выбранного препарата, а также популяции пациентов [28].

Вероятно, что такие противоречивые выводы можно объяснить характеристиками исследований, включенных в метаанализы. Все исследования значительно отличались по дизайну, длительности наблюдения пациентов, ни в одном из них ФП не являлась одной из конечных точек, а исходно, при наборе пациентов, не учитывалось наличие ФП в анамнезе [29].

Влияние иНГЛТ2 на течение ФП

На текущий момент в литературе описано лишь несколько исследований, целью которых было определить связь между иНГЛТ2 и течением ФП у пациентов с СД и уже существующей ФП. В одном из них авторы сравнили эффективность иНГЛТ2 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в период с 2014 по 2019 год в рамках когортного исследования. Первичной конечной точкой служили события, связанные с ФП — госпитализация, посещение отделения неотложной помощи, электрическая кардиоверсия или катетерная абляция. Вторичные показатели включали смертность от всех причин, госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Среди 2242 пациентов с СД и ФП, наблюдавшихся в среднем 3,0 года, первичная конечная точка наступила у 8,7 % (n=97) пациентов в группе иНГЛТ2 против 10,0 % (n=112) пациентов в группе иДПП-4 (ОР 0,73; 95 % ДИ: 0,55-0,96; p=0,03). иНГЛТ2 ассоциировались со значительным снижением смертности от всех причин и госпитализации по поводу ХСН, но не имели различий в риске ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки [30].

Аналогичные результаты были получены в исследовании корейских авторов (2024), в котором ретроспективно анализировалась база данных пациентов (n=11 012) с СД и ФП: назначение именно иНГЛТ2 приводило к значительно более низкой смертности от всех причин (ОР 0,43; 95 % ДИ: 0,29–0,67) и, что немало важно, к выраженной нефропротекции: повышение уровня креатинина в сыворотке крови более чем на 50 % или начало диализа происходили реже в группе иНГЛТ2 (ОР 0,50; 95 % ДИ: 0,38-0,66; p<0,001) [31].

Конечно, существенным недостатком этих работ является их ретроспективный характер, что ограничивает учет данных этих исследований с практической точки зрения из-за низкого уровня доказательности. Но эта проблема находится в процессе своего решения, т.к. в настоящее время планируются РКИ — EMPA-AF (NCT04583813) и BEYOND (NCT05029115).

Роль иНГЛТ2 в снижении частоты рецидивов ФП после абляции

Существует несколько работ, в которых указывается на возможность иНГЛТ2 снижать риск развития рецидива ФП после абляции. Одним из наиболее крупных исследований по этой теме можно считать работу Abu-Qaoud M.R., et al. (2023) [32]. В исследование включали пациентов с СД, которым была выполнена абляция по поводу ФП с 2014 по 2021 г. Пациенты были разделены на две равные группы (n=2225) по применению иНГЛТ2. Первичной конечной точкой являлся факт рецидива ФП в течение 12 месяцев наблюдения. В качестве вторичной конечной точки анализировали: декомпенсацию ХСН, ишемический инсульт, госпитализацию по любым причинам и смерть в течение того

же времени. Применение иНГЛТ2 было связано со значительно более низким риском рецидива ФП (ОР 0,68; 95 % ДИ: 0,602-0,776; p<0,0001). Элементы вторичной конечной точки также выявлялись реже (ОР 0,85; 95 % ДИ: 0,77-0,95; p=0,003), однако частота развития инсульта существенно не отличалась.

Подобные результаты были показаны и японскими коллегами (2022), которые провели проспективное рандомизированное исследование, где сравнили эффективность иНГЛТ2 и иДПП-4 на рецидив ФП после абляции. 70 пациентов с ФП и СД были случайно распределены в группу тофоглифлозина (n=38) или группу анаглиптина (n=32), причем пациенты были также дополнительно стратифицированы по диаметру левого предсердия и характеру течения ФП. Первичной конечной точкой считали рецидив ФП через 12 месяцев после абляции. В группе анаглиптина рецидив ФП регистрировали чаще, чем в группе тофоглифлозина (47 % и 24 % соответственно, p=0,0417) [33].

Ограничением вышеописанных исследований можно считать включение только пациентов с СД, поэтому полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию пациентов с ФП, что делает необходимым дальнейшее проведение РКИ для оценки влияния иНГЛТ2 на рецидивы ФП после абляции независимо от наличия у пациентов СД.

Эффективность отдельных представителей класса иНГЛТ2

Являются ли обсуждаемые выше вопросы класс-эффектом или разные препараты, входящие в группу глифлозинов, имеют разную эффективность? Уже вышеупомянутый метаанализ 34 исследований показал, что только дапаглифлозин был связан со значительным снижением риска предсердных аритмий у пациентов с СД (ОР 0,74; 95 % ДИ: 0,60–0,91; p=0,005), в то время как канаглифлозин показал статистически незначимые результаты (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,60–1,08; p=0,15), а эмпаглифлозин не влиял на риск развития ФП (ОР 1,17; 95 % ДИ: 0,75–1,82; p=0,49) [27].

К похожему выводу пришли ученые из Южной Кореи (2024). В наблюдательном исследовании, проводившемся с 2016 по 2018 гг. пациентам с СД (n=137 928, средний возраст 55 лет, мужчины 58 %) были назначены дапа- или эмпаглифлозин. В группе дапаглифлозина возникновение ФП отмечалось реже (ОР 0,89; 95 % ДИ: 0,79-0,99). Примечательно, что результаты совпадали как в группах низкого, так и высокого сердечно-сосудистого риска. Возраст, пол, индекс массы тела, стаж диабета или функция почек не влияли на конечный результат [34].

Ложкой дегтя является ретроспективное когортное исследование японских авторов (2022), в котором благодаря анализу национальной базы данных сравнивались отдельные представители иНГЛТ2 и их роль в первичной профилактике ХСН, ишемической болезни сердца, инсульта и ФП у пациентов с СД (n=25 315, средний возраст 52 года, 82,5 % мужчины). Риски

развития вышеописанных сердечно-сосудистых событий оказались сопоставимы у отдельных представителей иНГЛТ2. Однако, упомянутая база данных имела ряд существенных ограничений: отсутствовала предварительная информация о продолжительности СД, не включались пациенты старше 75 лет, не было данных о социально-экономическом статусе пациентов [35].

Важным будет добавить, что если антиаритмический эффект действительно реализуется через ингибирование NHE1, то существенной разницы в эффективности между различными представителями иНГЛТ2 может не быть, что показали Uthman L., et al. (2018) в исследовании на лабораторных мышах [36].

Заключение

Таким образом, однозначного ответа на вопрос об эффективности иНГЛТ2 в отношении снижения риска возникновения и улучшения течения уже существующей ФП нет, однако имеется множество фактов о влиянии препаратов этой группы на уменьшение бремени аритмии, особенно в популяции пациентов с СД. Данная ситуация обуславливает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований.

Вклад авторов:

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

Ишмаев Д.А.: сбор и обработка материала, написание рукописи

Васильева М.С.: анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи

Дупляков Д.В.: разработка концепции и дизайна, научное консультирование, редактирование рукописи, 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

Ishmaev D.A.: collecting and processing material, manuscript writing

Vasileva M.S.: data interpretation and analysis, editing the article

Duplyakov D.V.: concept and design development, scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;16(6):213-220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-19. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n1997. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12-19. doi: 10.18087/cardio.2022.4.n1997. [In Russian]
- Katsoularis I., Jerndal H., Kalucza S., et al. Risk of arrhythmias following COVID-19: nationwide self-controlled case series and matched cohort study. *Eur Heart J Open*. 2023;3(6):oead120. doi: 10.1093/ehjopen/oead120.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
- Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J., et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-2434. doi: 10.1093/eurheartj/ehi505.
- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-434. doi: 10.1093/europace/eun369.
- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844. doi: 10.1001/jama.1994.03510350050036.
- Aune D., Feng T., Schlesinger S., et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32(5):501-511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
- Wang A., Green J.B., Halperin J.L., et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
- Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;ehae176. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- Bae J.H., Park E.G., Kim S., et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9(1): 13009. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y.
- Teo Y.H., Chia A.Z. Q., Teo Y.N., et al. The impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors on blood pressure: a meta-analysis and metaregression of 111 randomized-controlled trials. *J Hypertens*. 2022;40(12):2353-2372. doi: 10.1097/HJH.0000000000003280.

17. Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1990-1995. doi: 10.1111/dom.13750.
18. Fralick M., Chen S.K., Patorno E., et al. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):186-194. doi: 10.7326/M19-2610.
19. Peng X., Li L., Zhang M., et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Potentially Prevent Atrial Fibrillation by Ameliorating Ion Handling and Mitochondrial Dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:192. doi: 10.3389/fphys.2020.00912.
20. Karmazyn M., Gan X.T., Humphreys R.A., et al. The myocardial Na(+)-H(+) exchange: structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res.* 1999;85(9):777-786. doi: 10.1161/01.res.85.9.777.
21. Jayachandran J.V., Zipes D.P., Weksler J., et al. Role of the Na(+)/H(+) exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation.* 2000;101(15):1861-1866. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1861.
22. hui Y., junzhu C., jianhua Z. Gap junction and Na+-H+ exchanger alternations in fibrillating and failing atrium. *Int J Cardiol.* 2008;128(1):147-149. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.070.
23. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(6):475-484. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.015.
24. Zelniker T.A., Bonaca M.P., Furtado R.H. M., et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2020;141(15):1227-1234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
25. Butt J.H., Docherty K.F., Jhund P.S., et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(3):513-525. doi: 10.1002/ehf.2381.
26. Böhm M., Slawik J., Brueckmann M., et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(1):126-135. doi: 10.1002/ehf.1663.
27. Fernandes G.C., Fernandes A., Cardoso R., et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2021;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.
28. Zhang H.D., Ding L., Mi L.J., et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(7):770-779. doi: 10.1093/eurjpc/zwad356.
29. Villaschi A., Cesani N., Chiarito M. SGLT2 inhibitors: a therapy for everybody but not for anything? *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(7):768-769. doi: 10.1093/eurjpc/zwad372.
30. Fichadiya A., Quinn A., Au F., et al. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and arrhythmic outcomes in patients with diabetes and pre-existing atrial fibrillation. *Europace.* 2024;26(3):euae054. doi: 10.1093/europace/euae054.
31. Jang J., Park S., Kim S., et al. Clinical outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, real-world cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(3):320-329. doi: 10.1093/eurjpc/zwad322.
32. Abu-Qaoud M.R., Kumar A., Tarun T., et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on AF Recurrence After Catheter Ablation in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(10):2109-2118. doi: 10.1016/j.jacep.2023.06.008.
33. Kishima H., Mine T., Fukuhara E., et al. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1393-1404. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.004.
34. Lim J., Kwak S., Choi Y.J., et al. Differing Efficacy of Dapagliflozin Versus Empagliflozin on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes: A Real-World Observation Using a Nationwide, Population-Based Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e030552. doi: 10.1161/JAHA.123.030552.
35. Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):67. doi: 10.1186/s12933-022-01508-6.
36. Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B., et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na+/H+ exchanger, lowering of cytosolic Na+ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-726. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.

Информация об авторах

Ишмаев Даниил Александрович — студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: danil.ishmaew@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-5412-0940>

Васильева Мария Станиславовна — врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, e-mail: masha_W@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-3233-0104>

Дупляков Дмитрий Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Information about the authors

Daniil A. Ishmaev — 5th year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: danil.ishmaew@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-5412-0940>

Maria S. Vasilyeva — cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution "Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov", Samara, e-mail: masha_W@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-3233-0104>

Dmitry V. Duplyakov — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, e-mail: duplyakov@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-24-32
УДК [613.62:616.7-008]:004.773
EDN: CUSDIZ



Найеф Шаббаб Аль-Мутаири

Министерство здравоохранения, Медицинский колледж Аль-Лит,
Университет Умм аль-Кура, Мекка, Саудовская Аравия

**ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
КОСТНО-МЫШЕЧНОГО ДИСКОМФОРТА
У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕЛЕКОНСУЛЬТАЦИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ)**

Nayef Shabbab Almutairi

Department of Public Health, Al-lith College of Health Sciences,
Umm Al-qura University, Mecca, Saudi Arabia

**Prevention of Work-Related Musculoskeletal
Discomforts in Various Occupations using
Teleconsultation (Literature Review)**

Резюме

Принимая во внимание растущий спрос на услуги онлайн, особенно среди разного рода офисных работников, цель данной работы заключается в том, чтобы проанализировать данные литературных источников касательно телеконсультаций по профилактике профессионального костно-мышечного дискомфорта у офисных работников. Результаты обзора подчеркнули отсутствие надлежащей осведомленности о телеконсультациях среди офисных работников, а также недостаточный уровень знаний об этой технологии. Рекомендуется, чтобы компании отнеслись с должным вниманием к внедрению услуг телеконсультаций для улучшения состояния здоровья и самочувствия своих работников, не забывая при этом о рентабельности.

Ключевые слова: телеконсультация, гигиена труда, обучение, телемедицина, дистанционная медицина

Конфликт интересов

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

Информация о финансировании

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.07.2024 г.

Одобрена рецензентом 21.09.2024 г.

Принята к публикации 23.12.2024 г.

Для цитирования: Найеф Шаббаб Аль-Мутаири. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО КОСТНО-МЫШЕЧНОГО ДИСКОМФОРТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕЛЕКОНСУЛЬТАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ). Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 24-32. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-24-32. EDN: CUSDIZ

Abstract

Given the growing demand worldwide for online services, particularly among individuals engaged in diverse kinds of office work, this paper aims to analyze the literature data on teleconsultation for the prevention of work-related musculoskeletal discomforts among office workers. The findings of this review underscored a notable lack of attention to teleconsultation among office workers, coupled with insufficient education on utilizing this technology. It is recommended that companies prioritize the implementation of teleconsultation services to enhance the health and well-being of their employees, while also considering it as a cost-effective strategy.

Key words: teleconsultation, occupational health, education, telemedicine, telehealth

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.07.2024

Reviewer approved 21.09.2024

Accepted for publication on 23.12.2024

For citation: Nayef Shabbab Almutairi. Prevention of Work-Related Musculoskeletal Discomforts in Various Occupations using Teleconsultation (Literature Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 24-32. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-24-32. EDN: CUSDIZ

КМД — костно-мышечный дискомфорт

Введение

Костно-мышечный дискомфорт (КМД) сопровождается болью и встречается у представителей различных профессий, сказываясь на состоянии их здоровья и производительности труда. Источник боли может появиться в любой части тела, что определяется в первую очередь физическими и физиологическими аспектами условий труда. Эффективная профилактика играет ключевую роль в уменьшении проявлений и прогрессировании профессионального костно-мышечного дискомфорта. Лицам с костно-мышечным дискомфортом предлагаются различные виды психологических и физических консультаций, включая фармакологические и нефармакологические методы. Экономия времени и средств является важным фактором для представителей всех профессий, особенно там, где работа предполагает длительное нахождение в положении сидя, за компьютером с клавиатурой и мышью, обуславливая значительную потребность в услугах телеконсультаций.

Телеконсультации (часть телемедицины) являются, как правило, эффективной и приемлемой альтернативой личным визитам и могут рассматриваться как технологичный метод профилактики. Этот обзор литературных источников проводился с целью обобщения данных по профилактике профессионального костно-мышечного дискомфорта у офисных работников при помощи телеконсультаций.

Проведен систематический поиск по различным базам данных, включая PubMed, Scopus, Embase, Web of Science и Google Scholar, за период до января 2024 г. Для поиска использовались следующие ключевые слова: телеконсультация, профессии, телемедицина, офисные работники и работники, работающие за компьютером. Кроме того, проводилась неавтоматизированная проверка по перечню публикаций для обеспечения всестороннего охвата. Отвечавшие требованиям публикации, в которых освещалось использование онлайн платформ для телеконсультаций по состоянию здоровья офисных работников, импортировались в программу Mendeley.

Эпидемиология

Костно-мышечный дискомфорт (КМД) — частая проблема, встречающаяся у офисных работников и влияющая на состояние их здоровья и производительность труда. В последние годы количество случаев КМД и вызванной ими боли значительно выросло, что привело к росту затрат системы здравоохранения [1,2]. Такие факторы, как возраст, история трудовой деятельности,

избыточная масса тела, стресс и длительное пребывание в одном положении тела, усугубляют боль [3,4]. КМД не только сказывается на психологическом состоянии человека, но и снижает физическую работоспособность, зачастую приводя к длительному отсутствию на рабочем месте и раннему выходу на пенсию [5]. В период с 1990 по 2019 г. количество случаев КМД, за исключением боли в пояснице, выросло почти на 30,7% [2]. Следует отметить, что, согласно отчету о глобальном бремени болезней (GBD) за 2017 г., патологические состояния, связанные с болью в пояснице находятся на втором месте среди причин инвалидности [6]. Различия в возникновении КМД и связанной с ним инвалидности у ряда национальностей и стран обусловлены индивидуальными факторами риска [7–9], в связи с чем важно принимать во внимание социально-экономическую ситуацию и уровень обеспеченности населения, включая уровень развития здравоохранения.

Согласно Armon et al. (2010), выгорание в значительной степени связано с КМД: по заявлению авторов, стресс на работе может повышать вероятность развития этого состояния [10]. Исследование, проводившееся в 2014 г., показало, что многие работники испытывают боль в мышцах и суставах. В исследовании было показано, что такие переменные, как возраст, удовлетворенность работой, размер компании и безопасная атмосфера, напрямую связаны с частотой развития этих симптомов [11]. Низкоквалифицированные работники, чья работа требует физических сил, чаще испытывают ежедневные боли; женщины чаще мужчин сообщают о факторах, вызывающих стресс, которые не являются болью [12].

В недавнем исследовании, проводившемся в Нидерландах, было обнаружено, что офисные работники страдают различными типами КМД, не только болями в пояснице, плечах и шее, но и болью в предплечьях, запястьях и коленях, которые могут становиться хроническими [4, 12].

Любопытно, что, по заявлениям, интенсивность боли в шее и плечах у женщин выше, чем у мужчин [13]. Эту разницу между представителями обоих полов можно объяснить различающимися антропометрическими характеристиками, особенно на рабочих местах, которые, как правило, ориентированы на работников мужского пола [14].

В 2022 г. Putsa et al. сообщали, что распространенность КМД составляла 37,9%, а преимущественной локализацией боли были шея, плечи и спина [15]. Ikiz and Ergin пришли к выводу, что 81,7% участников

испытывали боль как минимум в одной части тела, чаще всего боль поражала спину (55%) [16].

В публикациях, отобранных для этой статьи, распространенность КМД варьировала от 38% до 80% в разных странах, у лиц с различным уровнем образования, заработной платой, разного возраста и пола. Кроме того, боль в пояснице, шее и плечах встречалась у них чаще других. Таким образом, важно отметить, что КМД вызывается рядом различных причин.

Этиология

Источник КМД может появиться в любой части тела, что обусловлено физическими и физиологическими аспектами условий труда. КМД испытывают чаще лица, работа которых предполагает поднятие тяжелых грузов или работу с поднятыми руками, также в течение длительного времени [17]. Офисные работники (медицинские работники, лица, часто меняющие работу или исполняющие несколько обязанностей) чаще жалуются на боли в спине, шее и коленях [18, 19]. Психосоциальные факторы, такие как пол, психосоциальный риск, баланс между работой и личной жизнью, а также значимость выполняемой работы, влияют на заболеваемость КМД. Эти факторы развиваются

по-разному в разных культурах. Например, женщины чаще работают дольше, ценят полномочия и продвижение по карьерной лестнице, не принимают социальную поддержку, что повышает риск КМД [20]. Частая соматизация при КМД, поражающем несколько участков тела, позволяет предположить, что в контроле боли более значимая роль принадлежит психологическим, а не физическим переменным [21].

Согласно данным исследований, включенных в данный обзор, основная причина КМД связана с продолжительным нахождением в положении сидя и низкой физической активностью офисных работников. Несответствие условий труда анатомическим и физиологическим характеристикам — еще одна причина КМД, обнаруженная в ходе исследований. Заболевания опорно-двигательного аппарата наблюдались в 15% случаев; по оценкам, психосоматические причины являлись основной причиной примерно в 40% случаев. Информация об основных причинах КМД у офисных работников приведена в таблице 1.

Как видно, в половине выбранных публикаций (3048 участников) недостаточная физическая активность и продолжительное нахождение в положении сидя назывались основными причинами КМД в различных участках тела. В 30% этих исследований (910 участников)

Таблица 1. Основные причины и факторы КМД у офисных работников по данным проведенных исследований

№ п/п	Название	Результаты
1	Профессиональные заболевания костно-мышечной системы и связанные с ними факторы у офисных работников [19].	Среди 359 офисных работников 53,8% относились к категории низкого риска, а 4,2% входили в группу высокого риска КМД. Среди факторов, влияющих на риск КМД указаны возраст, индекс массы тела, пол, физическая производительность на рабочем месте и степень психологической вовлеченности.
2	Факторы, связанные со снижением риска патологий опорно-двигательного аппарата у офисных работников: поперечное исследование, проводившееся в 2017–2020 гг. [15].	Из 545 лиц, работающих за компьютером, почти у 38% отмечен КМД в области шеи и плеч. Недостаточная физическая активность и продолжительное нахождение в положении сидя явились основными причинами КМД.
3	Профессиональные и не связанные с профессией факторы риска боли в области шеи и поясницы у лиц, работающих за компьютером: поперечное исследование [22].	Среди 2000 офисных работников у 48% отмечен КМД в области шеи и поясницы. Недостаточная физическая активность, должностные обязанности и продолжительное нахождение в положении сидя явились основными причинами КМД.
4	Анализ риска развития патологий опорно-двигательного аппарата у лиц, работающих за компьютером, в Макасар [23].	У 72 лиц, работающих за компьютером, факторы риска, связанные с положением тела во время работы и эргономикой, явились основными причинами КМД.
5	Анализ костно-мышечного дискомфорта и факторов риска у лиц, работающих за компьютером [24].	У 395 офисных работников отсутствие физической активности и продолжительное нахождение в положении сидя являлись основными причинами КМД.
6	Влияние пользования компьютером на развитие нарушений опорно-двигательного аппарата верхних конечностей и функции среди научных сотрудников [25].	В группе 100 научных сотрудников пол и возраст назывались основными факторами, влияющими на риск КМД, особенно в области шеи, плеч и поясницы.
7	Последствия физической нагрузки для здоровья опорно-двигательного аппарата у студентов вузов, пользующихся компьютером в период нахождения дома [26].	У 40 студентов, пользовавшихся компьютером во время пандемии Covid-19, недостаток физической активности и продолжительное нахождение в положении сидя стали основными причинами КМД.
8	Патологии опорно-двигательного аппарата и сопутствующие им факторы у офисных работников в рабочей среде, связанной с двигательной активностью [27].	У 68 офисных работников недостаток физической активности, продолжительность труда и продолжительное нахождение в положении сидя стали основными причинами КМД.
9	Симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата и связанные с ними факторы риска у офисных работников в Саудовской Аравии: поперечное исследование [28].	Из 451 офисных работников почти у 55% отмечался серьезный КМД в области поясницы. Возраст и индекс массы тела являлись основными факторами развития КМД.
10	Влияние факторов риска, связанных с использованием компьютером, на боль в мышцах и суставах у офисных работников [29].	Среди 362 офисных работников почти у 60% отмечен КМД. Основными факторами, влияющими на риск КМД стали положение тела во время работы, и эргономика.

Table 1. The reasons for MSD among office workers

No.	Title	Results
1	«Work-related musculoskeletal problems and associated factors among office workers» [19].	Among 359 office workers, 53.8 % were in the category of low risk, and 4.2 % were in the category of high risk for MSDs. Age, body mass index, gender, the amount of work — related effort, and mental demand were listed as symptoms of MSDs.
2	«Factors associated with reduced risk of musculoskeletal disorders among office workers: a cross-sectional study 2017 to 2020» [15].	Among 545 computer-based workers, almost 38 % presented MSDs in the neck and shoulders. Lack of physical activity and long periods of sitting were the main reasons for MSDs.
3	«Occupational and non-occupational risk factors for neck and lower back pain among computer workers: a cross-sectional study» [22].	Among 2000 office workers, 48 % had MSDs in the neck and lower back. Lack of physical activity, job demands, and long-time sitting were the main reasons for MSDs.
4	«Risk Analysis of Musculoskeletal Disorders (MSDs) Among Computer User Workers in Makassar» [23].	Among 72 computer — based workers, work — related posture and ergonomic risk factors were introduced as the main reasons for MSDs.
5	«Analyzing musculoskeletal system discomforts and risk factors in computer-using office workers» [24].	Among 395 office workers, lack of physical activity and longtime sitting were the main reasons for MSDs.
6	«Effects of computer use on upper limb musculoskeletal disorders and function in academicians» [25].	Among 100 academicians, gender and age were presented as the important reasons for MSDs, especially in neck, shoulders and lower back.
7	«Effect of physical activity intervention on the musculo-skeletal health of university student computer users during homestay» [26].	Among 40 computer-based students, during Covid-19, lack of physical activity and longtime sitting were the main reasons for MSDs.
8	«Musculoskeletal disorders and associated factors among office workers in an activity-based work environment» [27].	Among 68 office workers, lack of physical activity, working duration, and longtime sitting were the main reasons for MSDs.
9	«Musculoskeletal symptoms and their associated risk factors among Saudi office workers: a cross-sectional study» [28].	Among 451 office workers, almost 55 % of subjects had severe MSDs in lower back area. Age, body mass index were the most important factors for MSDs.
10	«Effects of risk factors related to computer use on musculoskeletal pain in office workers» [29].	Among 362 office workers, almost 60 % presented MSDs. work related posture and ergonomic risk factors were introduced as the main reasons for MSDs.

подчеркивается роль возраста и пола в развитии КМД. Наконец, в 20 % исследований (434 участника) отмечается важность эргономических факторов.

Согласно проанализированным источникам, отмечается значимая корреляция между риском КМД и возрастом и полом. Collins et al. продемонстрировали, что распространенность КМД в области поясницы, шеи и плеч была схожей и превысила 50 % среди 852 участников. Кроме того, отмечены значимые различия в психосоциальных факторах в зависимости от возраста и пола. Тем не менее, не обнаружено связи между этими факторами и симптомами КМД [30]. В нерандомизированном контролируемом исследовании с участием 252 офисных работников было обнаружено, что женщины больше подвержены КМД, чем мужчины, особенно в области шеи (примерно на 30 % чаще) [16].

Традиционная профилактика

Часто встречающиеся КМД могут существенно влиять на качество жизни. Эффективная профилактика играет ключевую роль в уменьшении проявлений и прогрессировании хронической боли в мышцах и суставах. Многоуровневые нефармакологические стратегии, такие как физиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, и другие виды терапии, такие как тейпирование и иглорефлексотерапия, лежат в основе лечения хронических и неспецифических болей в мышцах и суставах [31–34]. Однако исследования когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в сочетании с физическими упражнениями для лечения КМД демонстрируют

противоречивые результаты. В некоторых исследованиях регистрировались значительные улучшения, в то время как в других какие-либо изменения отсутствовали [35]. Пациенты с болями, вызванными КМД, сообщают о значительном уменьшении болевого синдрома, снижении степени инвалидизации, улучшении депрессии и стресса после участия в новой программе групповой и индивидуальной терапии, которая сочетает в себе психологическую помощь и эмоциональную поддержку [36, 37]. Физиотерапия без других видов терапии может ухудшить степень инвалидизации, увеличить боль и боязнь совершать движения, в то время как индивидуально подобранная поведенческая терапия, которая включает биопсихосоциальные факторы, может усовершенствовать контроль болевого синдрома и повысить уверенность в себе [38].

Оптимизация купирования боли в медицинских учреждениях первичного звена для пациентов с КМД возможна при использовании алгоритма фармакологического купирования боли, техник самопомощи и когнитивно-поведенческой терапии под наблюдением медсестры [39]. Такие факторы, как пол, возраст, уровень образования, статус занятости, интенсивность боли и психологический стресс, могут влиять на возможность посещения врача по поводу болей в мышцах и суставах, не сопровождающихся воспалением. Консультация специалиста по болям в мышцах и суставах на рабочем месте может помочь в облегчении боли и поддержании общего состояния здоровья, привитии здорового образа жизни, например снижение количества принимаемых НПВП и повышение активного участия

в физиотерапии [40]. Пациент-ориентированные консультации по поводу КМД продемонстрировали большую эффективность по сравнению со стандартной терапией в снижении психологического стресса (тревожности) и уменьшении количества болевых точек [41, 42]. Было показано, что массаж имеет краткосрочный эффект в облегчении болей в мышцах и суставах, в то время как техника внимательности (MBSR) оказывает долгосрочный эффект на настроение [43].

Технологичная профилактика (телеконсультации)

Лица с КМД могут воспользоваться рядом консультаций по психическому и физическому здоровью, включая фармакологические и нефармакологические методики [32]. Телеконсультации (часть телемедицины) являются, как правило, эффективной и приемлемой альтернативой личным визитам. Они экономят средства и снижают транспортные расходы без существенного влияния на удовлетворенность пациента или клинические исходы [44].

Телемедицина — широкий термин, охватывающий различного рода услуги: диагностику, консультации, терапию и мониторинг, и всех их объединяет использование онлайн платформ. Любой человек может получить доступ к таким услугам из любой точки мира в любое время [45]. Благодаря таким уникальным характеристикам, услуги телемедицины стали популярными во время пандемии не только среди медицинских работников, но и среди населения, обращающегося за лечением и советом [46, 47].

С годами, по мере развития телемедицины и расширения знаний медицинских работников и пациентов, собирались и сообщались отзывы пациентов об их опыте обращения за услугами в режиме онлайн [46]. Кроме того, важно принимать во внимание объективные факторы, которые могут влиять на качество и безопасность медицинских услуг онлайн, поскольку мы ценим такие факторы, как простота обращения с технологиями и устройствами, а также бесперебойность программного процесса. Отсутствие должного внимания к этим аспектам может отпугивать пациентов, при этом время и деньги пациентов и правительственных органов будут потрачены впустую.

В ходе ряда исследований проводили оценку различных типов телемедицины для пациентов с КМД, и телеконсультации становятся важным инструментом здравоохранения. Телеконсультации основаны на информационных технологиях, которые позволяют предоставлять услугу удаленно, что особенно важно в период социального дистанцирования или в условиях ограниченного доступа к личным консультациям. Пациенты с большей вероятностью будут соблюдать план физиотерапии при удаленном консультировании. Такое лечение имеет ряд преимуществ, в том числе удобство и постоянный контакт со специалистами. Во время пандемии COVID-19 пациенты почувствовали реальные преимущества телемедицины, когда они могли продолжить выполнять упражнения и оставаться на связи

с физиотерапевтами [48]. Есть доказательства того, что телемедицина в ортопедии и нейрохирургии позволяет улучшить качество ухода за пациентами, сокращая количество транспортировок пациентов, в которых нет необходимости, и увеличивая возможность раннего доступа к специализированной помощи [49, 50].

Кроме того, показано, что телеконсультации могут в значительной степени развивать знания по эрготерапии и предоставлению медицинской помощи. Однако эффективность и жизнеспособность этого подхода зависят от стратегии реализации, которая должна быть направлена в первую очередь на постоянное обучение и адаптацию. К сожалению, телеконсультации остаются невостребованными среди офисных работников из-за недостаточной осведомленности об этой услуге. Один из недостатков заключается в том, что пациенты не могут участвовать в консультации лично, из-за чего невозможно использовать лечебное оборудование [48]. Несмотря на то, что телемедицина может снизить нагрузку врача и сократить количество личных консультаций, в которых нет необходимости, такая форма консультаций не подходит для первичного обращения, поскольку оценка опорно-двигательного аппарата предполагает физикальный осмотр [51]. Внедрение телеконсультаций тормозится техническими вопросами, коммуникацией и невозможностью проведения физикального осмотра. Особенно остро вопрос стоит при повреждениях спинного мозга, где зачастую необходимо непосредственное обследование [52].

В случае КМД на рабочем месте этот подход очень эффективен, поскольку своевременное и эффективное лечение очень важно. Удаленный клинический осмотр, телереабилитация, методы приоритизации пациентов, передвижные услуги догоспитального обслуживания, видеоконференции, еженедельная подача данных с видеоконсультациями, множество медицинских показаний и долгосрочные процедуры — все это часть телемедицины [53, 54]. Постоянный мониторинг и частые консультации в телемедицине помогают развивать приверженность пациентов и их самопомощь путем повышения уровня понимания состояния здоровья. Согласно исследованиям, проводившимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, телемедицина может быть рентабельным решением: она позволяет сократить прямые и непрямые издержки без ущерба сотрудникам и пациентам [55].

В рамках телемедицины возможны удаленные консультации невролога и лечение КМД. Чтобы гарантировать, что и у врача, и у пациента оборудование для телемедицины работает исправно, важно планировать визит заранее для получения оптимального результата. Качество виртуальных визитов можно повысить, предоставив пациенту подробные инструкции по тому, где ему (ей) лучше сесть, поставить камеру, какую одежду лучше надеть. Тщательная оценка опорно-двигательного аппарата и сбор анамнеза могут быть выполнены в рамках визита телемедицины. Врачи могут использовать методики клинической оценки, которые они использовали бы при личном приеме, в том числе при помощи бытовых предметов. На начальном этапе в сети

Интернет можно найти инструкции по уходу на дому и приспособления для реабилитации. Если диагноз или план лечения пациента неясны, необходимо назначить личную консультацию [56]. Срочное обследование необходимо в тех случаях, когда есть подозрение на деформацию или неврологическое нарушение. Если состояние пациента улучшается по плану, можно провести виртуальную повторную консультацию. Личный визит необходим в случаях, когда состояние пациента не улучшается или ухудшается, и следует рассмотреть возможность направления к физиотерапевту или специалисту.

Прогноз

Несмотря на некоторые ограничения в резкости изображения и необходимость физического осмотра, телеконсультации с использованием камеры мобильного телефона подходят для начального диагноза и сортировки травм мягких тканей. Технологии могут использоваться в будущем в телемедицине и удаленном уходе, они просты в использовании, не требуют существенных затрат и мобильны [57]. Асинхронные телеконсультации в ортопедии могут помочь в разрешении большинства обращений в медицинские учреждения первичного звена, снизить потребность в направлении к специалистам, продемонстрировать возможности улучшения ухода за пациентами и преодолеть расстояние для доступа к медицине [58]. Телеконсультации, включая консультации по телефону, довольно хорошо воспринимаются пациентами, ожидающими амбулаторной реабилитации, поскольку телеконсультации позволяют обеспечить более качественное общение и лучше удовлетворить потребности пациента [59]. Программа физических упражнений в рамках электронного здравоохранения под управлением физиотерапевта, предполагающая удаленное консультирование, показала клинически значимые функциональные улучшения у пациентов из сельской местности с болями в мышцах и суставах по сравнению с традиционной терапией [60].

Заключение и практические рекомендации

Телеконсультации могут снизить количество случаев КМД и предотвратить нарушения костно-суставной системы у представителей различных профессий. Эта услуга предлагает практичное и экономичное решение через непрерывность обслуживания и снижение необходимости личного посещения специалистов. Установлено, что использование телемедицины в ортопедии сокращает нагрузку на специалистов вторичной медицинской помощи, и, несмотря на определенные ограничения, такие как отсутствие оборудования и необходимость проведения физического осмотра, в некоторых случаях пациенты сообщают о высокой степени удовлетворенности этой методикой [61].

Со времен пандемии COVID-19 телемедицина стала важным инструментом в лечении профессиональных КМД. Этот метод имеет преимущества и недостатки, поскольку он основан на аудиовизуальных технологиях,

без которых оценка и лечение невозможны. Чтобы диагностировать локальную и распространенную боль, в телемедицине могут использоваться некоторые приемы, характерные для личного посещения, например, пальпация пациентом или указание на локализацию боли. Удобством телемедицины может объясняться сохраняющаяся высокая удовлетворенность пациентов, несмотря на недостатки подхода, например, отсутствие физического осмотра (пальпация, поколачивание и выслушивание).

Тесты телемедицины могут эффективно использоваться для оценки походки, дискомфорта, мышечной силы и амплитуды движений. Необходимо стандартизировать измерения и провести техническую модернизацию, поскольку валидность для специализированного ортопедического обследования и оценки неврологических патологий остается низкой или умеренной. Программы силовых упражнений на рабочем месте могут помочь в профилактике и устранении симптомов и заболеваний опорно-двигательного аппарата верхних конечностей. Лица, работа которых предполагает физические нагрузки, могут почувствовать облегчение боли от выполнения упражнений на рабочем месте.

Придерживаясь традиционного подхода, который включает планирование перед визитом и четкие инструкции для пациента, телемедицина становится эффективным вариантом лечения КМД. Виртуальные повторные консультации могут проводиться, если состояние пациента улучшается, и для проведения некоего подобия клинической оценки могут использоваться предметы обихода. Преимущества и ограничения телемедицины обобщены в таблице 2.

В проанализированных источниках отсутствует должное внимание к исследованиям телемедицины конкретно в лечении КМД у офисных работников, но есть несколько исследований КМД с применением, например, телеконсультаций и телереабилитации. В этой работе нами была предпринята попытка обобщить соответствующие публикации.

Так, в недавнем систематическом обзоре 15 исследований (12 341 участников), проводившемся Amin et al. в 2022 г., все участники были старше 18 лет и имели профессиональный КМД. Качество всех этих исследований подтверждено при помощи инструмента критической оценки. Пациенты были удовлетворены и телереабилитацией, и личными посещениями, но в трех исследованиях упоминалось, что в большей степени участники были удовлетворены телереабилитацией по сравнению с личными визитами [62].

Проводился другой систематический обзор 13 исследований (1520 участников), где все участники были старше 18 лет и имели профессиональный КМД. Качество исследований подтверждено при помощи контрольного списка Downs & Black. Результаты показали, что телереабилитация эффективно повышает физическую работоспособность (стандартизованная разность средних (CPC) 1,63, 95 % ДИ 0,92–2,33, I²=93 %) и более удобна (CPC 0,44, 95 % ДИ 0,19–0,69, I²=58 %) по сравнению с личными визитами. Ее предлагают в качестве практичного и рентабельного метода повышения

Таблица 2. Перспективы и ограничения телемедицины в лечении КМД

№ п/п	Преимущества телемедицины в лечении КМД	Ограничения телемедицины в лечении КМД
1	Раннее обнаружение и вмешательство, также профилактика прогрессирования КМД.	Отсутствие личной оценки может уменьшить точность диагностики патологий опорно-двигательного аппарата.
2	Пациенты могут получать консультацию специалиста удаленно, без необходимости личного визита.	Доступ к бесперебойному Интернету и наличие необходимых устройств могут быть проблемой в некоторых регионах.
3	Позволяет выполнять персонализированные программы упражнений дома, что повышает приверженность пациента лечению.	Защита данных пациента в ходе консультации имеет важное значение, но может стать проблемой.
4	Сокращает время на поездки и затраты пациента и здравоохранения.	Некоторые патологии опорно-двигательного аппарата требуют личной оценки, которая невозможна в рамках телемедицины.
5	Позволяет проводить постоянный мониторинг и наблюдение, улучшая исходы для пациента.	Может быть трудно мотивировать пациентов принимать участие в программах телереабилитации.
6	Обеспечивает образовательные ресурсы для самоконтроля и профилактики.	Вопросы лицензирования, вознаграждения и ответственности отличаются в зависимости от местности и могут замедлять принятие телемедицины.

Table 2. Prospects and limitations of telemedicine in MSDs

No.	Benefits of telemedicine in MSDs	Limitations of telemedicine in MSDs
1	Early detection and intervention, and also preventing the progression of MSDs.	Lack of in-person assessment may limit the accuracy of diagnosing specific musculoskeletal conditions.
2	Patients can consult with specialists remotely, reducing the need for physical visits.	Access to reliable internet and appropriate devices may be a challenge in certain regions.
3	It enables personalized exercise programs at home, improving patient compliance.	Protecting patient data during virtual consultations is crucial but can be challenging.
4	It reduces travel time and costs for patients and healthcare systems.	Some musculoskeletal conditions require hands-on evaluation, which telemedicine cannot provide.
5	It allows continuous monitoring and follow-up, enhancing patient outcomes.	Motivating patients to actively participate in tele-rehabilitation can be difficult.
6	It provides educational resources for self-management and prevention.	Licensing, reimbursement, and liability issues vary across regions and may hinder telemedicine adoption.

физической работоспособности и уменьшения боли у лиц с КМД [63].

В обобщенном обзоре 35 систематических обзоров качество публикаций подтверждали при помощи AMSTAR 2. В заключении сделан вывод, что телереабилитация является удобным и рентабельным методом по сравнению с личным посещением. Отмечено, что большая часть публикаций (24 работы), включенных в это исследование, имела низкое качество, что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования с применением высоких стандартов качества [46]. О нежелательных явлениях в публикациях не сообщалось.

Результаты обзора подчеркнули отсутствие надлежащей осведомленности о телеконсультациях среди офисных работников, а также недостаточный уровень знаний об этой технологии. Компании должны отдавать приоритет интеграции услуг телеконсультаций для улучшения состояния здоровья и самочувствия своих работников, не забывая при этом о рентабельности. Кроме того, постоянное обучение использованию телеконсультаций играет важную роль.

Список литературы / References:

1. Blyth FM, Briggs AM, Schneider CH et al. The global burden of musculoskeletal pain—where to from here? Am J Public Health. 2019 Jan;109(1):35-40. doi: 10.2105/AJPH.2018.304747. Epub 2018 Nov 29.

2. Dzakpasu FQS, Carver A, Brakenridge CJ, et al. Musculoskeletal pain and sedentary behaviour in occupational and non-occupational settings: a systematic review with meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2021 Dec 13;18(1):159. doi: 10.1186/s12966-021-01191-y.

3. Shariat A, Tamrin SBM, Arumugam M, et al. Musculoskeletal disorders and their relationship with physical activities among office workers: A review. Malays J Med Sci/. 2016 Jul;23(4):54-8. doi: 10.21315/mjms2016.23.4.7. Epub 2016 Jun 30

4. Hassani M, Hesampour R, Bartnicka J, et al. Evaluation of working conditions, work postures, musculoskeletal disorders and low back pain among sugar production workers. Work. 2022;73(1):273-289. doi: 10.3233/WOR-210873.

5. Kumar M, Pai KM, Vineetha R. Occupation-related musculoskeletal disorders among dental professionals. Med Pharm Rep. 2020 Oct; 93(4):405-409. doi: 10.15386/mpr-1581. Epub 2020 Oct 25.

6. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.

7. Shaikh S, Siddiqui AA, Alshammary F, et al. Musculoskeletal disorders among healthcare workers: prevalence and risk factors in the Arab World. Handbook of Healthcare in the Arab World. Springer; 2021;2899–937/ DOI: 10.1007/978-3-030-36811-1_129.

8. Gwinnett JM, Wiecek M, Balanescu A, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to

30

- prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. Ann Rheum Dis. 2023 Jan; 82(1):48–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222020. Epub 2022 Mar 8.
9. Briggs AM, Shiffman J, Shawar YR, et al. Global health policy in the 21st century: challenges and opportunities to arrest the global disability burden from musculoskeletal health conditions. Briggs AM, Shiffman J, Shawar YR, et al. Global health policy in the 21st century: challenges and opportunities to arrest the global disability burden from musculoskeletal health conditions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Elsevier; 2020;34:101549
 10. Armon G, Melamed S, Shirom A, et al. Elevated burnout predicts the onset of musculoskeletal pain among apparently healthy employees. *J Occup Health Psychol*. 2010 Oct;15(4):399–408. doi: 10.1037/a0020726.
 11. Stewart SK, Rothmore PR, Doda DVD, et al. Musculoskeletal pain and discomfort and associated worker and organizational factors: a cross-sectional study. *Work*. 2014;48(2):261–71. doi: 10.3233/WOR-131622.
 12. Vinstrup J, Sundstrup E, Andersen LL. Psychosocial stress and musculoskeletal pain among senior workers from nine occupational groups: cross-sectional findings from the SeniorWorkingLife study. *BMJ Open*. 2021 Mar 29;11(3):e043520. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043520.
 13. Mahmud N, Kenny DT, Zein RM, et al. Ergonomic training reduces musculoskeletal disorders among office workers: results from the 6-month follow-up. *Malays J Med Sci*. 2011 Apr;18(2):16–26.
 14. Che Mansor CH, Zakaria SE, Md Dawal SZ. Investigation on working postures and musculoskeletal disorders among office workers in Putrajaya. *Advanced Engineering Forum*. Trans Tech Publ. 2013: 308–12. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AEF.10.308
 15. Putsa B, Jalayondeja W, Mekhora K, et al. Factors associated with reduced risk of musculoskeletal disorders among office workers: a cross-sectional study 2017 to 2020. *BMC Public Health*. 2022 Aug 6; 22(1):1503. doi: 10.1186/s12889-022-13940-0.
 16. İköz H, Ergin E. Musculoskeletal system problems in office workers: relationship of physical activity levels and quality of life. *Int J Occup Saf Ergon*. 2023 Mar;29(1):321–328. doi: 10.1080/10803548.2022.2043625. Epub 2022 Mar 17.
 17. Anwer S, Li H, Antwi-Afari MF, et al. Associations between physical or psychosocial risk factors and work-related musculoskeletal disorders in construction workers based on literature in the last 20 years: A systematic review. *International Journal of Industrial Ergonomics*. May 2021; 83(12):103113. DOI: 10.1016/j.ergon.2021.103113.
 18. Oakman J, Ketels M, Clays E. Low back and neck pain: objective and subjective measures of workplace psychosocial and physical hazards. Oakman J, Ketels M, Clays E. Low back and neck pain: objective and subjective measures of workplace psychosocial and physical hazards. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. Springer; 2021;94:1637–44.
 19. Besharati A, Daneshmandi H, Zareh K, et al. Work-related musculoskeletal problems and associated factors among office workers. *Int J Occup Saf Ergon*. 2020 Sep;26(3):632–638. doi: 10.1080/10803548.2018.1501238. Epub 2018 Nov 13.
 20. Maakip I, Keegel T, Oakman J. Predictors of musculoskeletal discomfort: A cross-cultural comparison between Malaysian and Australian office workers. *Appl Ergon*. 2017 Apr;60:52–57. doi: 10.1016/j.apergo.2016.11.004. Epub 2016 Nov 12.
 21. Afsharian A, Dollard MF, Glozier N, et al. Work-related psychosocial and physical paths to future musculoskeletal disorders (MSDs). *Safety Science* 164(2):106177.DOI: 10.1016/j.ssci.2023.106177.
 22. Malińska M, Bugajska J, Bartuzi P. Occupational and non-occupational risk factors for neck and lower back pain among computer workers: a cross-sectional study. *Int J Occup Saf Ergon*. 2021 Dec; 27(4):1108–1115. doi: 10.1080/10803548.2021.1899650. Epub 2021 May 13.
 23. Suroso B, Wahyu A, Saleh LM, et al. Risk Analysis of Musculoskeletal Disorders (MSDs) Among Computer User Workers in Makassar. *Tec Empresarial*. 2024;19:174–88.
 24. Ardahan M, Simsek H. Analyzing musculoskeletal system discomforts and risk factors in computer-using office workers. *Pakistan journal of medical sciences*. Pak J Med Sci. 2016 Nov-Dec;32(6):1425–1429. doi: 10.12669/pjms.326.11436.
 25. Sari M, Unver B, Kilinc HE, et al. Effects of computer use on upper limb musculoskeletal disorders and function in academicians. *Observational Study Int J Occup Saf Ergon*. 2024 Sep;30(3):807–812. doi: 10.1080/10803548.2024.2349408. Epub 2024 May 20.
 26. Jain R, Verma V, Rana KB, et al. Effect of physical activity intervention on the musculoskeletal health of university student computer users during homestay. *Int J Occup Saf Ergon*. 2023 Mar;29(1):25–30. doi: 10.1080/10803548.2021.2014090. Epub 2022 Jan 5.
 27. Argus M, Paasuke M. Musculoskeletal disorders and associated factors among office workers in an activity-based work environment. *Int J Occup Saf Ergon*. 2022 Dec;28(4):2419–2425. doi: 10.1080/10803548.2021.1999616. Epub 2021 Nov 26.
 28. AlOmar RS, AlShamlan NA, Alawashiz S, Badawood Y, Ghwoidi BA, Abugad H. Musculoskeletal symptoms and their associated risk factors among Saudi office workers: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Sep 6;22(1):763. doi: 10.1186/s12891-021-04652-4.
 29. Basakci Calik B, Yagci N, Oztup M, et al. Effects of risk factors related to computer use on musculoskeletal pain in office workers. *Int J Occup Saf Ergon*. 2022 Mar;28(1):269–274. doi: 10.1080/10803548.2020.1765112. Epub 2020 Jul 2.
 30. Collins JD, O'Sullivan LW. Musculoskeletal disorder prevalence and psychosocial risk exposures by age and gender in a cohort of office based employees in two academic institutions. *International Journal of Industrial Ergonomics*. Elsevier; 2015;46:85–97. DOI: 10.1016/j.ergon.2014.12.013
 31. Zhuang J, Mei H, Fang F, Ma X. What is new in classification, diagnosis and management of chronic musculoskeletal pain: a narrative review. *Frontiers in Pain Research*. Frontiers; 2022;3:937004. https://doi.org/10.3389/fpain.2022.937004
 32. Alizadeh R, Shariat A, Ansari NN, et al. Office-based Exercise Therapy as a Non-pharmacological Treatment for Discogenic Low Back Pain among Army Staff. *Iran J Public Health*. 2018 Dec;47(12):1969–1970.
 33. Abolhasani M, Halabchi F, Afsharnia E, et al. Effects of kinesiotaping on knee osteoarthritis: A literature review. *J Exerc Rehabil*. 2019 Aug 28; 15(4):498–503. doi: 10.12965/jer.1938364.182. eCollection 2019 Aug.
 34. Chys M, De Meulemeester K, De Greef I, et al. Clinical effectiveness of dry needling in patients with musculoskeletal pain—an umbrella review. *J Clin Med*. 2023 Feb 2;12(3):1205. doi: 10.3390/jcm12031205.
 35. Cheng JOS, Cheng S-T. Effectiveness of physical and cognitive-behavioural intervention programmes for chronic musculoskeletal pain in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. PLoS One. 2019 Oct 10;14(10):e0223367. doi: 10.1371/journal.pone.0223367. eCollection 2019.
 36. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, et al. Management of musculoskeletal pain: an update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):181–209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2. Epub 2021 Feb 11.

37. Coronado RA, Brintz CE, McKernan LC, et al. Psychologically informed physical therapy for musculoskeletal pain: current approaches, implications, and future directions from recent randomized trials. *Pain Rep.* 2020 Sep 23;5(5):e847. doi: 10.1097/PR9.0000000000000847. eCollection 2020 Sep-Oct.
38. Åsenlöf P, Denison E, Lindberg P. Individually tailored treatment targeting activity, motor behavior, and cognition reduces pain-related disability: a randomized controlled trial in patients with musculoskeletal pain. *J Pain.* 2005 Sep;6(9):588-603. doi: 10.1016/j.jpain.2005.03.008.
39. Ross JS. A Better Pain Plan. *JAMA Internal Medicine.* American Medical Association; 2015;175:690. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.102
40. Leiss H, Hücke M, Bécède M, Machold-Fabrizii V, Smolen JS, Machold KP. Effects of a brief workplace-centered consultation for employees with musculoskeletal pain on health outcomes: A prospective cohort study. *Sci Rep.* 2019 Apr 10;9(1):5867. doi: 10.1038/s41598-019-42387-4.
41. Naylor J, Killingback C, Green A. What are the views of musculoskeletal physiotherapists and patients on person-centred practice? A systematic review of qualitative studies. *Disabil Rehabil.* 2023 Mar;45(6):950-961. doi: 10.1080/09638288.2022.2055165. Epub 2022 Mar 29.
42. Hush JM, Cameron K, Mackey M. Patient satisfaction with musculoskeletal physical therapy care: a systematic review. *Phys Ther.* 2011 Jan;91(1):25-36. doi: 10.2522/ptj.20100061. Epub 2010 Nov 11.
43. Plews-Ogan M, Owens JE, Goodman M, et al. Brief report: A pilot study evaluating mindfulness-based stress reduction and massage for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med.* 2005 Dec;20(12):1136-8. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0247.x.
44. Carrillo de Albornoz S, Sia K-L, Harris A. The effectiveness of teleconsultations in primary care: systematic review. *Fam Pract.* 2022 Jan 19;39(1):168-182. doi: 10.1093/fampra/cmab077..
45. Cottrell MA, Russell TG. Telehealth for musculoskeletal physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract.* 2020 Aug;48:102193. doi: 10.1016/j.msksp.2020.102193. Epub 2020 May 30.
46. Barger S, Castellini G, Vitale JA, et al. Effectiveness of Telemedicine for Musculoskeletal Disorders: Umbrella Review. *J Med Internet Res.* 2024 Feb 2;26:e50090. doi: 10.2196/50090.
47. Hincapié MA, Gallego JC, Gempeler A, et al. Implementation and usefulness of telemedicine during the COVID-19 pandemic: a scoping review. *J Prim Care Community Health.* 2020 Jan-Dec;11:2150132720980612. doi: 10.1177/2150132720980612.
48. Pacheco TBF, Bezerra DA, Silva JP de S, et al. The implementation of teleconsultations in a physiotherapy service during covid-19 pandemic in Brazil: a case report. *Int J Telerehabil.* 2021 Jun 22;13(1):e6368. doi: 10.5195/ijt.2021.6368. eCollection 2021.
49. Lindsey LJ, Rasmussen LS, Hendrickson LS, et al. Trauma transfers discharged from the emergency department—Is there a role for telemedicine? *J Trauma Acute Care Surg.* 2022 Apr 1;92(4):656-663. doi: 10.1097/TA.00000000000003505.
50. Waterman BR, Laughlin MD, Belmont Jr PJ, et al. Enhanced casualty care from a global military orthopaedic teleconsultation program. *Injury.* 2014 Nov;45(11):1736-40. doi: 10.1016/j.injury.2014.03.012. Epub 2014 Mar 28.
51. Catapan S de C, Calvo MCM. Teleconsultation: an integrative review of the doctor-patient interaction mediated by technology. *Rev. bras. educ. med.* 2020; 44(01). <https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190224.ING>
52. Yaacob MF, Ying CM, Sudin SNH, et al. Sharing of Teleconsultation Experience with Spinal Cord Injury Patients. *Borneo Journal of Medical Sciences (BJMS).* 2022;16:27-8. DOI: 10.51200/bjms.vi.3752
53. Baker J, Stanley A. Telemedicine technology: a review of services, equipment, and other aspects. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 Sep 26;18(11):60. doi: 10.1007/s11882-018-0814-6.
54. Holčápek T, Šolc M, Šustek P. Telemedicine and the standard of care: a call for a new approach? *Front Public Health.* 2023 May 4;11:1184971. doi: 10.3389/fpubh.2023.1184971. eCollection 2023.
55. Ward MM, Carter KD, Ullrich F, et al. Averted transfers in rural emergency departments using telemedicine: rates and costs across six networks. *Telemed J E Health.* 2021 May;27(5):481-487. doi: 10.1089/tmj.2020.0080. Epub 2020 Aug 24.
56. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain.* 2020 May;161(5):889-893. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001885.
57. Hsieh C-H, Tsai H-H, Yin J-W, et al. Teleconsultation with the mobile camera-phone in digital soft-tissue injury: a feasibility study. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Dec;114(7):1776-82. doi: 10.1097/01.prs.0000142402.07896.21.
58. Silva LB, Pereira DN, Chagas VS, et al. Orthopedic asynchronous teleconsultation for primary care patients by a large-scale telemedicine service in Minas Gerais, Brazil. *Telemed J E Health.* 2022 Aug;28(8):1172-1177. doi: 10.1089/tmj.2021.0293. Epub 2021 Dec 3.
59. Renard M, Gaboury I, Michaud F, Tousignant M. The acceptability of two remote monitoring modalities for patients waiting for services in a physiotherapy outpatient clinic. *Musculoskeletal Care.* 2022 Sep;20(3):616-624. doi: 10.1002/msc.1622. Epub 2022 Feb 10.
60. Mesa-Castrillon CI, Simic M, Ferreira ML, et al. Effectiveness of an eHealth-Delivered Program to Empower People With Musculoskeletal Pain in Rural Australia: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024 Apr;76(4):570-581. doi: 10.1002/acr.25272. Epub 2024 Jan 29.
61. Pai SN, Chandra KS. Utilization and perception of telemedicine among orthopedic surgeons. *Hospital Topics.* Taylor & Francis; 2023;1-10. DOI: 10.1080/00185868.2023.2227393
62. Amin J, Ahmad B, Amin S, et al. Rehabilitation professional and patient satisfaction with telerehabilitation of musculoskeletal disorders: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2022 Aug 2;2022:7366063. doi: 10.1155/2022/7366063. eCollection 2022.
63. Cottrell MA, Galea OA, O'Leary SP, et al. Real-time telerehabilitation for the treatment of musculoskeletal conditions is effective and comparable to standard practice: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017 May;31(5):625-638. doi: 10.1177/0269215516645148. Epub 2016 May 2.

Информация об авторах

Наиф Шаббаб Альмутаири  — доктор охраны труда и техники безопасности, доцент кафедры общественного здравоохранения, Медицинский колледж в Аль-Лейт, Университет Умм Аль-Кура, Мекка 24382, Саудовская Аравия email: nsmutairi@uqu.edu.sa, идентифика-тор ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-2264>

Author information

Nayef Shabbab Almutairi  — Doctor of Occupational Safety and Health, Assistance Professor, Public Health Department, Health Sciences College at Al Leith, Umm Al Qura University, Mecca 24382, Saudi Arabia, email: nsmutairi@uqu.edu.sa, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-2264>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41

УДК 616-006.441-073.756.8

EDN: FRKVBD



Марзие Азмун¹, Мохаммад Моейни Ноде¹, Марьям Эмадзаде^{1,5},
Камран Ариана¹, Хабиболла Дадгар^{1,2,3}, Амирреза Хоросанчи^{2,3,4},
Эмран Аскари^{1,6}, Эйса Назар^{7,8}

¹ — Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран

² — Исследовательский онкологический центр Разави, Мешхед, Иран

³ — Международный университет имама Резы, Мешхед, Иран

⁴ — Больница Разави, Мешхед, Иран

⁵ — Больница Гаем, Мешхед, Иран

⁶ — Центр исследований ядерной медицины, Мешхед, Иран

⁷ — Ортопедический исследовательский центр, Сари, Иран

⁸ — Мазандаранский университет медицинских наук, Сари, Иран

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПЭТ-КТ С ФДГ В ВЫЯВЛЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Marzieh Azmoun¹, Mohammad Moeini Nodeh¹, Maryam Emadzadeh^{1,3},
Kamran Ariana¹, Habibollah Dadgar^{1,2,3}, Amirreza Khorosanchi^{2,3,4},
Emran Askari^{1,6}, Eisa Nazar^{7,8}

¹ — Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² — Razavi Cancer Research Center, Mashhad, Iran

³ — Imam Reza International University, Mashhad, Iran

⁴ — Razavi Hospital, Mashhad, Iran

⁵ — Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

⁶ — Nuclear Medicine Research Center, Mashhad, Iran

⁷ — Orthopedic Research Center, Sari, Iran

⁸ — Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Резюме

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы. В настоящее время стандартным методом оценки пациентов на ранних стадиях диагностики рака в онкологических центрах г. Мешхед является компьютерная томография (КТ), гистопатологическое исследование образцов ткани, взятие образца костного мозга и цитологические исследования. Все эти исследования требуют времени и значительных финансовых затрат. Следует отметить, что на данный момент наиболее рекомендуемым подходом к определению стадии лимфомы является ПЭТ-КТ с ФДГ, который сочетает в себе использование меченой глюкозы и КТ-сканирования и является более точной альтернативой. Цель настоящего исследования заключается в изучении возможностей ПЭТ-КТ с ФДГ как инструмента диагностики высокозлокачественной лимфомы. **Методы.** В настоящем исследовании оценивали пациентов с различными типами ДВККЛ, которые прошли ПЭТ-КТ-сканирование с ФДГ для определения стадии заболевания в больнице Разави (г. Мешхед, Иран) в период с 2017 по 2021 годы. Собирали необходимую клиническую и параклиническую информацию, включая информацию о стадии заболевания, локализации опухоли на момент постановки диагноза, результатах иммуногистохимического исследования и ответе на лечение. Кроме того, оценивали результаты ПЭТ-сканирования с ФДГ, включая распространенность процесса и метаболическую активность опухоли до начала лечения, патологические характеристики опухоли, клиническое поведение и ответ на лечение: частоту ответа (ЧО), выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов. Степень агрессивности в настоящем исследовании классифицировали по морфологическим характеристикам и результатам иммуногистохимического окрашивания, прогностическим факторам, клинической картине и ответу на лечение. Для анализа данных использовали пакет программ SPSS, а уровень значимости составлял $p < 0,05$. **Результаты.** Результаты сравнения двух групп пациентов с гистологически подтвержденной высокозлокачественной опухолью ($n = 12$) и неуточненной опухолью ($n = 14$) показали, что максимальные значения стандартизированного уровня накопления (SUVmax) у пациентов с агрессивной лимфомой составили $27,5 \pm 15,6$ (медиана: 25,6), а у пациентов с неуточненной лимфомой — $15,4 \pm 9,8$ (медиана: 14,4) ($p = 0,01$). Общая выживаемость пациентов с агрессивной формой составила 10 месяцев, а пациентов с неагрессивной формой — 24 месяца ($p = 0,002$). Кроме того,

значение SUVmax, равное 21,1, имело чувствительность и специфичность 66 % и 72 % соответственно для дифференциации агрессивных и неагрессивных форм опухоли. **Заключение.** Результаты показали, что ПЭТ-КТ и ФДГ может в значительной степени способствовать дифференциации агрессивных и неагрессивных форм лимфомы, поскольку повышение метаболической активности (SUVmax) зачастую свидетельствует об агрессивном процессе.

Ключевые слова: ДВККЛ, высокозлокачественная В-крупноклеточная лимфома, ПЭТ-КТ-сканирование, агрессивная лимфома, исход

Благодарность

Исследователи хотели бы выразить благодарность проректору по исследовательской работе Университета медицинских наук г. Мешхед и отделу клинических исследований больницы Гаем за содействие в реализации проекта

Конфликт интересов

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

Информация о финансировании

Настоящее исследование «Изучение роли ПЭТ-КТ с ФДГ в выявлении высокозлокачественной диффузной В-крупноклеточной лимфомы» основано на докторской диссертации в Университете медицинских наук г. Мешхед и получило финансовую поддержку проректора по исследовательской и технологической работе Университета медицинских наук г. Мешхед. Однако университет не принимал участие в разработке, проведении или написании этой статьи.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено региональным этическим комитетом Университета медицинских наук г. Мешхед, код IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Поскольку в исследовании использовалась лишь медицинская документация пациентов, а фактические вмешательства не выполнялись, этический комитет отменил требование по получению письменного информированного согласия.

Статья получена 28.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 07.08.2024 г.

Принята к публикации 23.12.2024 г.

Для цитирования: Марзие Азmun, Мохаммад Моейни Ноде, Марьям Эмададе и др. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПЭТ-КТ С ФДГ В ВЫЯВЛЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 33-41. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41. EDN: FRKVB8

Abstract

Introduction. Diffuse B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma. Currently, the standard method for evaluating patients at the initial stages of cancer diagnosis in Mashhad oncology centers involves computed tomography scans (CT scans), histopathological evaluation of tissue, bone marrow sampling, and cytogenetic studies, all of which are time-consuming and costly. It is worth mentioning that at present, the most recommended approach for determining lymphoma staging is the FDG-PET/CT scan, which combines labeled glucose with CT scan and offers a more accurate alternative. The objective of this study is to explore the potential of FDG-PET/CT scan as a tool for detecting high-grade lymphoma. **Methods.** In this study, patients with different types of DLBCL who underwent FDG-PET Scan for staging at Razavi Hospital, Mashhad, Iran between 2017 and 2021 were examined. The necessary clinical and paraclinical information, including the stage of the disease, the involved site at the time of diagnosis, the result of immunohistochemical examination, and the response to treatment were collected. FDG-PET Scan information including the extent of involvement and metabolic activity of the tumor before the start of treatment, pathological characteristics of the tumor, clinical behavior, and response to treatment in the form of response rate (RR), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of the patients. Was also investigated. Aggressive histology in the present study was classified based on morphological characteristics and immunohistochemical staining, prognostic indicators, clinical behavior and response to treatment. Data were analyzed using SPSS software at a significance level of $p < 0.05$. **Results.** Comparing the two groups of patients with high grade histology ($n=12$) and NOS ($n=14$), the results showed that SUV max values in patients with aggressive lymphoma were 27.5 ± 15.6 (median 25.6) and in patients with NOS lymphoma was 15.4 ± 9.8 (median 14.4) ($p=0.01$). The overall survival of patients in the aggressive group was 10 months and in the non-aggressive group was 24 months ($p=0.002$). Also, the cut — off — point of 21.1 for SUV max has a sensitivity of 66 % and a specificity of 72 % in differentiating aggressive from non-aggressive types. **Conclusion.** The results revealed that FDG PET CT Scan can provide valuable insights into differentiating lymphomas with a more aggressive type from their usual types, as those with heightened metabolic activity (SUVmax) are often indicative of aggressive behaviors.

Key words: DLBCL, High-Grade B-Cell Lymphoma, PETCT SCAN, Aggressive Lymphoma, outcome

Acknowledgement

The researchers would like to thank the vice chancellor for research of Mashhad University of Medical Sciences and the Clinical Research Development Unit of Ghaem Hospital for facilitating the project

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The present study entitled "Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma" was derived from a doctoral thesis at Mashhad University of Medical Sciences and received financial support from the Research and Technology Vice-Chancellor at Mashhad University of Medical Sciences. However, the university was not involved in the design, execution, or writing process of the article.

Conformity with the principles of ethics

This research has been approved by the Regional Organizational Ethics Committee of Mashhad University of Medical Sciences with code IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Given that only the health data of the patients was utilized in this study and no interventions were administered, the ethics committee exempted the need for written informed consent.

Article received on 28.06.2024

Reviewer approved 07.08.2024

Accepted for publication on 23.12.2024

For citation: Marzieh Azmoun, Mohammad Moeini Nodeh, Maryam Emadzadeh et al. Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 33-41. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41. EDN: FRKVBD

Что нового?

Ввиду явного превосходства позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ее высокой чувствительности в диагностике лимфатических и внелимфатических поражений, она играет важную роль в определении стадии ДВККЛ. Гистопатологическая оценка пораженной ткани и костного мозга, а также цитогенетическая оценка являются традиционными подходами к обследованию пациентов на ранних стадиях диагностики. Постановка диагноза и определение стадии заболевания требуют значительного времени и финансовых ресурсов. Кроме того, агрессивный характер этих методик и ситуация в Иране могут привести к ограничениям в их применении. Следовательно, настоящее исследование проводилось для оценки возможной роли ПЭТ-КТ и ФДГ в определении типа диффузной В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности и ее дифференциации от менее агрессивных типов. Не следует забывать, что надежность визуальной и количественной оценки может снижаться, если отсутствуют унифицированные протоколы ПЭТ-сканирования и визуализации. Несмотря на отсутствие надлежащей стандартизации, количественное ПЭТ-сканирование с ФДГ может в значительной степени улучшить прогнозирование исхода лимфомы. За последние годы ПЭТ с ФДГ позволила улучшить диагностику и лечение пациентов с лимфомой.

Что важно?

В исследовании предлагается использовать ПЭТ-КТ с ФДГ наряду с морфологическим исследованием и патологическим иммунофенотипированием в рамках стандартного процесса определения стадии заболевания и пациентов, которым может быть целесообразно проводить цитогенетическое тестирование. Это приобретает особую значимость в Иране, где доступ к подобному тестированию ограничен.

SUV — Standardized Uptake Values, IPI — International Prognostic Index, NCSS — Number Cruncher Statistical Systems, ROC — Receiver operating characteristic, AUC — Area Under the Curve, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии, R-CHOP — ритуксимаб, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЦНС — центральная нервная система, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтордезоксиглюкоза

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным гистологическим подтипом неходжкинских лимфом, на ее долю приходится 30–40 % всех новых случаев [1]. Стандартное начальное лечение пациентов с ДВККЛ заключается в шести циклах химиотерапии с применением циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона наряду с моноклональным антителом ритуксимабом (R-CHOP) [2]. Тем не менее в отличие от начальных стадий заболевания, когда лечение может ограничиваться меньшим количеством сеансов химиоиммунотерапии с радиотерапией или без нее, согласно Международному прогностическому индексу (International Prognostic Index, IPI), высокозлокачественная распространенная ДВККЛ может требовать интенсивного лечения, включая профилактическое лечение центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4]. Несмотря на значительные достижения в лечении этого типа злокачественных новообразований, показатели полного излечения все еще ниже, чем при лимфоме Ходжкина, и примерно у одной трети пациентов после терапии первой линии наблюдается рецидив [5]. Ввиду явного превосходства позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ее высокой чувствительности в диагностике лимфатических и внелимфатических поражений, она играет важную роль в определении стадии ДВККЛ [6]. Кроме того, в рамках нескольких международных клинических исследований оценивали роль ПЭТ-КТ с ФДГ на ранних стадиях лечения с целью дифференциации пациентов, которым требовалось интенсифицировать лечение, и пациентов с хорошим ответом на лечение, т. е. кандидатов на деэскалационную терапию [7–11]. Гистопатологическая оценка пораженной ткани и костного мозга, а также цитогенетическая оценка являются традиционными подходами к обследованию пациентов на ранних стадиях диагностики.

Согласно упомянутым параметрам, для постановки диагноза и определения стадии заболевания требуется много времени и ресурсов. Кроме того, агрессивный характер этих методик и ситуация в Иране могут привести к ограничениям в их применении. Следовательно, настоящее исследование проводилось для оценки возможной роли ПЭТ-КТ и ФДГ в определении типа диффузной В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности и ее дифференциации от менее агрессивных типов.

Материалы и методы

В этом поисковом исследовании ретроспективно анализировали документацию отделения ядерной медицины больницы Разави (г. Мешхед, Иран) за 2017–2021 годы. Исследование одобрено региональным этическим комитетом Университета медицинских наук г. Мешхед, код IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Исходя из информации, полученной из отделений гематологии и онкологии больниц Каем и Имам Реза, а также из частных клиник, в исследование включали документацию пациентов в возрасте от 15 до 65 лет с диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, подтвержденным морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Всем пациентам планировалось выполнить ПЭТ-КТ с ФДГ до начала лечения.

В ретроспективном исследовании выбирают образец, и исследователь проводит его ретроспективный анализ. Кроме того, в ретроспективном анализе данные уже имеются в наличии, и их можно анализировать, поэтому требуется меньшая исследовательская команда и меньше ресурсов. Тем не менее исследование имело свои ограничения, в дальнейших исследованиях рекомендуется использовать проспективные подходы.

Настоящее исследование проводилось для отслеживания показателей выживаемости пациентов с диффуз-

ной В-крупноклеточной лимфомой. В период наблюдения протоколом предусматривалось рассмотрение информации о заболевании из медицинской документации, полученной из клиник и больниц, вместе с данными от лечащего врача за период от 4 месяцев до 3 лет. Связь с пациентами осуществлялась исключительно для уточнения того, жив ли пациент или умер.

Пациентов исключали из исследования, если имелась неполная информация, если у пациента отмечалась сердечная недостаточность, низкие показатели жизнедеятельности (ECOG PS ≥ 2), другие гематологические или солидные опухоли органов в анамнезе. Показатель ответа определяли по наличию полного ответа, частичного ответа, стабильного заболевания или прогрессирующего заболевания.

Полный ответ означает, что лечение полностью устранило заболевание, и в первичных локализациях отсутствуют признаки болезни. Частичный ответ означает, что поражение сократилось на 20 % по сравнению с первоначальным размером при использовании того же метода визуализации. Прогрессирующее заболевание — это появление новых участков поражения или увеличение размера существующих поражений минимум на 20 %. Стабильное заболевание — это любое другое состояние. Если по окончании лечения пациент с лимфомой не достигнет полного ответа, это считается неэффективностью лечения и резистентностью заболевания, и назначается следующая линия терапии. Результаты ПЭТ, включая SUV, используются для оценки патологических характеристик опухоли и ответа на лечение (первичный ответ, ВБЗ и ОВ).

Пациенты, у которых на ранних стадиях обнаруживается резистентность к химиотерапии, сталкиваются с рецидивами в течение шести месяцев, либо их заболевание прогрессирует и распространяется на внелимфатические локализации, такие как центральная нервная система, печень или костный мозг, и в таком случае диагностируется высокозлокачественная В-клеточная лимфома. Сюда относятся пациенты с четвертой стадией заболевания на начальном этапе, которые имели высокий индекс пролиферации (Ki67) или экспрессировали гены *MYC*, *BCL2* или *BCL6* (т.е. двойные/тройные экспрессоры). Показатели SUV таких пациентов сравнивали с показателями пациентов с другими неагрессивными типами ДВККЛ. Как правило, к высокозлокачественным В-клеточным лимфомам относятся лимфома с двумя транслокациями, лимфома с двойной экспрессией, лимфома Беркитта и лимфома, схожая с лимфомой Беркитта.

Во всех этих случаях отмечались схожие характеристики, такие как высокая скорость митоза (индекс пролиферации клеток Ki67 выше 80–90 %), поздняя стадия при постановке диагноза, начальное вовлечение центральной нервной системы, быстрое прогрессирование, многочисленные клинические симптомы, слабый ответ на лечение, быстрый рецидив и высокие показатели смертности. В нашем исследовании эти признаки отличают ДВККЛ неуточненного типа от высокозлокачественной В-клеточной лимфомы.

Последние данные свидетельствуют о том, что лимфома с двумя транслокациями и лимфома с двойной

экспрессией, наряду с ранее упоминавшимися патологическими и генетическими характеристиками, обладают общими клиническими характеристиками, включая резистентность к стандартному лечению, ранний рецидив, высокие показатели смертности, стадию 4 при постановке диагноза, высокий риск поражения центральной нервной системы и высокий индекс пролиферации [12].

В этом исследовании клинические критерии и морфологические характеристики микроскопического исследования и иммуногистохимического окрашивания использовались в патологической оценке в качестве критериев скрининга высокозлокачественной лимфомы. Из-за высокой стоимости исследований перестройки генов, которые в текущей экономической обстановке не являются стандартной практикой даже у госпитализированных пациентов, они не включены в это исследование.

Аналогичную выборку оценивали на основании исследования Ngeow с соавт. [13], где значения SUV_{max} по результатам ПЭТ-сканирования использовали для различения классической неходжкинской лимфомы и агрессивной В-клеточной лимфомы. В этом исследовании площадь под кривой (AUC) составила 0,81. При значении альфа, равном 0,05, и значении бета, равном 0,2, а также при использовании программного обеспечения NCSS (PASS11), по расчетам, минимальный размер выборки составил 12 человек в каждой группе (агрессивный и нормальный тип).

Поскольку это исследование является поисковым, в него включили лишь ограниченное число участников. Следует упомянуть, что настоящее исследование является первым этапом масштабного протокола исследования, и зачастую исследования меньшего размера помогают спланировать и модифицировать основное исследование. Точнее в масштабных клинических исследованиях поисковое и небольшое исследование проводится до основного исследования для анализа его валидности. У исследователей есть огромное желание включить данные, полученные в поисковом исследовании, в основное исследование, поскольку это позволяет исследователям сократить необходимое число участников и продолжительность исследования. Однако это допустимо только для внутренних поисковых исследований. Наконец, это было основным ограничением исследования, которое обсуждалось ранее. Еще одно ограничение заключалось в том, что поскольку количество событий в этом исследовании не достигло значения, необходимого для проведения анализа регрессии Кокса, этот анализ нами не проводился [14].

Поскольку отделение ядерной медицины больницы Равази является единственным отделением в восточном регионе Ирана, где выполняют ПЭТ-КТ с ФДГ, это позволило нам получить достаточный размер выборки. Всех пациентов обследовали в течение отведенного времени.

После проведения оценки нормальности распределения по методу Холмогорова–Смирнова применяли t-критерий Стьюдента (или Манна–Уитни) для сравнения непрерывных данных и хи-квадрат (или точный критерий Фишера) для анализа качественных данных. Кроме того, выживаемость пациентов анализировали при помощи логрангового критерия и метода Каплана–Майера.

При помощи ROC-кривой определяли пороговое значение SUV_{max} (по результатам ПЭТ-сканирования) после разделения пациентов на две группы на основании данных патологии — агрессивная и нормальная лимфома. Пакет программ SPSS использовали для статистического анализа, при этом уровень значимости составил $p < 0,05$ для всех анализов. Было определено, что для проведения анализа регрессии Кокса требуется не менее 10 событий на каждую переменную. Поскольку в этом исследовании количество событий (смертей) не достигло желаемого уровня (10 событий), анализ регрессии Кокса не проводили.

Интерпретация результатов ROC-кривой [15]:
Значение AUC составляет 0,5: используемый подход не позволяет различить обе группы (т.е. способность диагностировать пациентов, имеющих и не имеющих заболевание или состояние, по результатам теста).
Значение AUC от 0,7 до 0,8: используемый подход обладает приемлемой валидностью в различении двух состояний.
Значение AUC от 0,8 до 0,9: используемый подход демонстрирует отличную валидность в различении двух состояний.
Значение AUC выше 0,9: используемый подход демонстрирует превосходную валидность в различении двух состояний.

Результаты

Из 59 обследованных пациентов 26 пациентов соответствовали критериям участия в исследовании. Средний возраст участников составил $55,6 \pm 13,6$ лет, самому молодому участнику было 26 лет, а самому старшему — 75 лет. Большая часть участников были мужчинами — 19 человек (73,1%). Кроме того, у 34,6% (9 человек) имелись сопутствующие заболевания. Распределение пациентов по стадии заболевания выглядит следующим образом: 3-я стадия (10 участников, 38,5%), 2-я стадия (7 участников, 26,9%), 4-я стадия (5 участников, 19,2%) и 1-я стадия (4 участника, 15,4%). Согласно Международному прогностическому индексу, большая часть участников попала в подгруппы низкого/среднего риска (10 участников, 38,5%), высокого/среднего риска (7 участников, 26,9%) и группу 4-й стадии (5 участников, 19,2%). Неагрессивное течение отмечено у 14 пациентов (53,8%), в то время как у 12 пациентов (46,2%) наблюдалось агрессивное течение. Рецидив наблюдался у 1 пациента (3,8%), 7 пациентов (26,9%) скончались. Следует отметить, что все случаи смерти и рецидивов отмечены в группе с агрессивным течением заболевания (таблица 1).

На рис. 1 значение SUV_{max} при AUC = 0,79 (95% ДИ 0,61–0,96) показало приемлемую валидность в различении пациентов с агрессивным течением и неутонченным подтипом ($p=0,012$). Кроме того, значение 21,1 для SUV_{max} обеспечило чувствительность 66% и специфичность 72% в различении агрессивных и неагрессивных типов.

Результаты сравнения пациентов с агрессивным и неутонченным течением показали, что средний возраст пациентов составил соответственно $60,3 \pm 11,1$ лет

(медиана: 60,5 лет) и $51,6 \pm 14,6$ лет (медиана: 54 года). Наблюдаемое различие не является значимым ($p = 0,1$).

Значения SUV_{max} у пациентов с агрессивным течением составили $27,5 \pm 15,6$ (среднее значение: 25,6), а у пациентов с неутонченным течением — $15,4 \pm 9,8$ (среднее значение: 14,4). Наблюдаемое различие является статистически значимым ($p = 0,01$). (Рисунок 2).

На рис. 3 видно, что медиана общей выживаемости пациентов в группе агрессивного течения составила 10 месяцев, что существенно меньше, чем в группе с неутонченным течением (24 месяца, $p = 0,002$, логранговый критерий). К сожалению, по причине наличия только одного случая рецидива не представляется возможным проанализировать выживаемость без признаков заболевания.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Переменная		Частота	Процент
Пол	Мужчины	19	73,1
	Женщины	7	26,9
Сопутствующие заболевания**	Да	17	65,4
	Нет	9	34,6
Стадия заболевания	1	4	15,4
	2	7	26,9
	3	10	38,5
	4	5	19,2
Международный прогностический индекс	Низкий риск	3	11,5
	Низкий/средний риск	10	38,5
	Высокий/средний риск	7	26,9
Течение заболевания	Высокий риск	6	23,1
	Агрессивное	12	46,2
	Неагрессивное	14	53,8

Примечание. ** В настоящем исследовании агрессивные формы включают лимфому Беркитта, неклассифицируемую лимфому, схожую с лимфомой Беркитта, с высокой скоростью митоза (индекс пролиферации клеток Ki67 выше 80–90%), на поздней стадии при постановке диагноза, поражением ЦНС с самого начала, быстрым прогрессированием, многочисленными клиническими симптомами, плохим ответом на лечение и быстрым рецидивом

Table 1. Demographic characteristics of patients

Variable		Frequency	Percentage
Sex	Male	19	73.1
	Female	7	26.9
History of comorbidity**	Yes	17	65.4
	No	9	34.6
Disease Stage	1	4	15.4
	2	7	26.9
	3	10	38.5
	4	5	19.2
International Prognostic Index	Low risk	3	11.5
	Low-intermediate risk	10	38.5
	High-intermediate risk	7	26.9
Behavior group	High risk	6	23.1
	Aggressive	12	46.2
	Non-aggressive	14	53.8

Note. **The current study identified aggressive histology as the diagnosis of Burkitt's lymphoma, unclassifiable Burkitt-like lymphoma with a high mitosis rate (Ki67 cell proliferation index above 80-90%), advanced stage at diagnosis, CNS involvement from the start, rapid progression, numerous clinical symptoms, poor treatment response, and quick relapse.

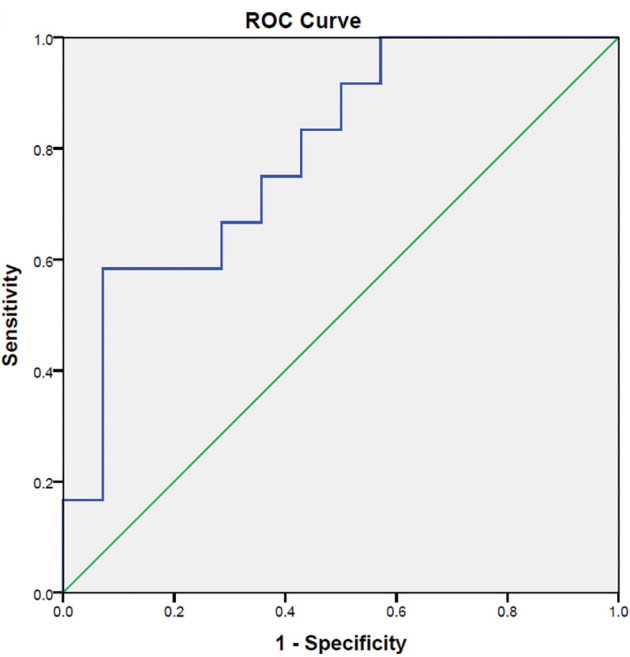


Рисунок 1. ROC-кривая значения SUV_{max} для различия агрессивной и неуточненной формы ДВККЛ

Figure 1. ROC curve of SUV_{max} value in differentiating aggressive from NOS subtype in DLBCL patients

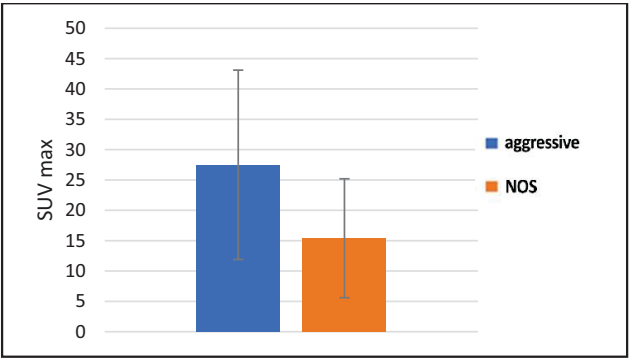


Рисунок 2. Сравнение значений SUV_{max} у пациентов с агрессивной и неуточненной формой ДВККЛ

Figure 2. Comparison of SUV_{max} in DLBCL patients with aggressive and NOS subtype

В настоящем исследовании обнаружено существенное различие в показателях смертности в группах с агрессивным и неуточненным течением. В первом случае показатели смертности составили 58,3%, а во втором — 0% ($p = 0,001$) (таблица 2).

Общую выживаемость сравнивали, сгруппировав пациентов на основании значений SUV_{max} (менее 21 и более 21,1). Анализ не показал существенных различий в выживаемости между двумя группами (24 месяца и 15 месяцев; логранговый критерий ($p=0,6$)). Небольшой размер выборки в настоящем исследовании мог помешать выявлению больших различий, несмотря на заметную разницу в показателях выживаемости между двумя группами.

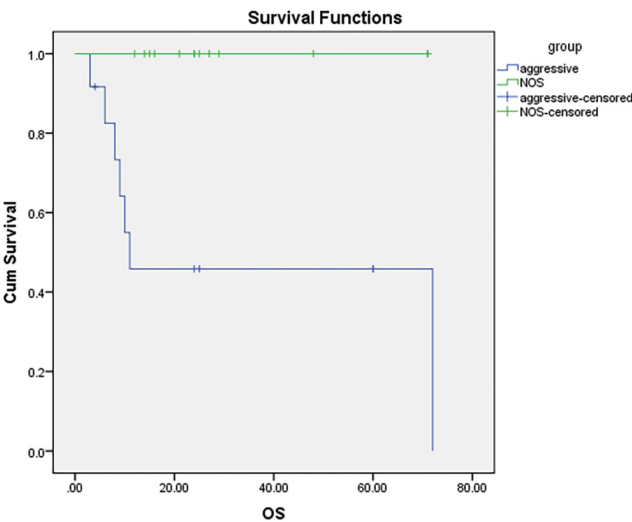


Рисунок 3. Сравнение общей выживаемости пациентов с агрессивной и неуточненной формой ДВККЛ

Figure 3. Comparison of overall survival of DLBCL patients with aggressive and NOS subtype

Таблица 2. Сравнение показателей смертности среди пациентов с ДВККЛ: агрессивное и неуточненное течение

		Агрессивная форма	Неуточненная форма	Значение p
Количество смертей		7 (58,3)	0	0,001*
Рецидивы		1 (8,3)	0	0,4*
Стадия заболевания	1	2 (16,7)	2 (14,3)	0,4**
	2	2 (16,7)	5 (35,7)	
	3	5 (41,7)	5 (35,7)	
	4	3 (25)	3 (14,3)	
Международный прогностический индекс	Низкий риск	0	3 (21,4)	0,3**
	Низкий/средний риск	5 (41,7)	5 (35,7)	
	Высокий/средний риск	4 (33,3)	3 (21,4)	
	Высокий риск	3 (25)	3 (21,4)	

Примечание. * Точный критерий Фишера
** Критерий Манна-Уитни

Table 2. Comparison of Mortality Rates in DLBCL patients based on Aggressive and NOS Histology

		Aggressive	NOS	p-value
Dead		7(58.3)	0	0.001*
Relapsed		1(8.3)	0	0.4*
Disease Stage	1	2(16.7)	2(14.3)	0.4**
	2	2(16.7)	5(35.7)	
	3	5(41.7)	5(35.7)	
	4	3(25)	3(14.3)	
International Prognostic Index	Low risk	0	3(21.4)	0.3**
	Low-intermediate risk	5(41.7)	5(35.7)	
	High-intermediate risk	4(33.3)	3(21.4)	
	High risk	3(25)	3(21.4)	

Note. *Fisher's exact test
** Mann-Whitney

Обсуждение

Недавние цитогенетические исследования показали, что диффузная В-крупноклеточная лимфома не является единообразным заболеванием и включает несколько подгрупп [16, 17]. Агрессивный характер в некоторых подгруппах может приводить к внелимфатическому поражению. Основным принцип упомянутых цитогенетических исследований заключается в оценке перестройки генов *MYC*, *BLC6* и *BLC6*. В результате, 90 % В-клеточных лимфом относится к подтипу с негерминативным центром (NGC) или активированными В-клетками (ABC), которые связаны с ухудшением прогноза и редко с двойной транслокацией, а остальные 10 % классифицируются как GCB, которые связаны с лучшим исходом и включают случаи двойного экспрессора (DE) и двойной транслокации (DH). Несмотря на ненадежность результатов ИГХ в классификации пациентов, доступ к цитогенетической оценке в г. Мешхед ограничен из-за высокой стоимости, что приводит к тому, что большей части пациентов назначают стандартное лечение без учета подгрупп. Тем не менее согласно руководству Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и в целях экономии ресурсов, пациенты с В-клеточной лимфомой сначала проходят ИГХ, затем результаты подтверждаются FISH и NGS. С расширением использования ПЭТ-КТ-сканирования у пациентов с лимфомой в настоящем исследовании рассматривается эффективность метода в выявлении различных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы (агрессивное и нормальное течение). Также являясь методом функциональной визуализации, ПЭТ может показывать активность клеток опухоли.

Проведенное исследование продемонстрировало, что проведение ПЭТ-КТ с ФДГ может быть полезным в оценке степени агрессивности ДВККЛ. Так, высокоагрессивные лимфомы характеризуются большей метаболической активностью и значением SUV_{max} , пороговое значение которого составляет 21,1 МБк/г, что может позволить прогнозировать агрессивное течение заболевания. Исследование Kuker с соавт. (2023)[18] и Zhou с соавт. (2016)[19] подтверждает прогностическое значение ПЭТ-КТ и ФДГ, особенно в прогнозировании общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания у пациентов с ДВККЛ. Такие выводы подчеркивают значение метаболической активности и значения SUV_{max} как прогностических факторов у пациентов с лимфомой.

Zhao с соавт. (2021) изучили 87 пациентов с ДВККЛ, которые прошли ПЭТ-КТ с ФДГ перед лечением. Полученные результаты показывают, что увеличение метаболической активности связано с ухудшением исходов у пациентов на режиме R-CHOP, а метаболический объем опухоли является независимым прогностическим фактором в этой группе пациентов [20].

Такие выводы подтверждаются другими исследованиями, включая исследования Esfahani с соавт. (2013) [21], Xie с соавт. (2016) [22] и Shagera с соавт. (2019) [23], в различных популяциях пациентов с лимфомой, где сообщается о схожей зависимости между метаболической активностью и выживаемостью пациентов. По-видимому, более высокая метаболическая активность и объем у пациентов

связаны с ухудшением результатов по сравнению с более низкими показателями. Результаты метаанализа 13 исследований с участием пациентов с ДВККЛ [24] и крупного клинического исследования фазы III (регистрационный код: NCT01287741) в реестре клинических исследований США [25] подтверждают такой вывод.

Сравнение пациентов с агрессивным и неутонченным течением в этом исследовании показало, что гистологический тип не имел существенной корреляции со стадией болезни на момент постановки диагноза и IPI. Тем не менее пациенты с агрессивным течением имели меньшую среднюю выживаемость и более высокие показатели смертности, что согласуется с результатами других исследований.

В нескольких исследованиях рассматривалось влияние агрессивного течения (ДВККЛ с двумя и тремя транслокациями) на прогноз и эффективность лечения пациентов с ДВККЛ. Baggans с соавт. (2010) обследовали 303 пациента с впервые диагностированной ДВККЛ, большая часть которых проходила терапию R-CHOP. Результаты показали, что диагноз ДВККЛ с двумя или тремя транслокациями ассоциируется с большей вероятностью GCB и более низкими показателями выживаемости по сравнению со случаями без транслокаций, но с более высоким баллом IPI [26]. В другом исследовании, проводившемся Агентством по изучению рака Британской Колумбии (BCCA), велось наблюдение за 135 пациентами с ДВККЛ, которые проходили лечение R-CHOP, и было обнаружено, что агрессивное течение приводит к ухудшению результатов [27].

Наше исследование подтверждает результаты проводившихся ранее исследований и предоставляет убедительные доказательства того, что ДВККЛ является разнородным заболеванием, которое требует тщательной гистопатологической оценки для постановки точного диагноза и лечения. Кроме того, настоящее исследование также свидетельствует о более низкой общей выживаемости пациентов с повышенной метаболической активностью, несмотря на отсутствие статистической значимости. Это исследование в числе первых рассматривает роль метаболической активности лимфомы в определении степени инвазивности злокачественного образования в Иране на значительного размера выборке. Однако исследование имеет ограничения, в частности ретроспективный характер. Другим ограничением являлось отсутствие возможности проведения полного цитогенетического исследования, особенно анализа FISH перестройки генов *MYC*, *BCL2* и *BCL6*.

Результаты могут быть менее обобщаемыми, если в категории менее агрессивного течения есть двойные экспрессоры, с учетом клинических критериев, использованных для классификации. Более того, поскольку зарегистрирован лишь один случай рецидива, анализ ВБЗ не проводился.

Исследуемая популяция была крайне гетерогенной, включала в себя пациентов как с двойной/тройной транслокацией ДВККЛ, так и с лимфомой Беркитта, что могло привести к тому, что были различные вариации исходов. Принимая во внимание тот факт, что диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой

большую совокупность неходжкинских лимфом, в этом исследовании была предпринята попытка обеспечить, чтобы каждый пациент был отнесен к подгруппе диффузной В-крупноклеточной лимфомы с целью исключения негативного влияния неоднородности на интерпретацию результатов. Фактически неоднородность может свидетельствовать о различиях в отдельных образцах, между образцами и между результатами эксперимента в метаанализе.

Заболевание у таких пациентов диагностировано в более раннем возрасте, и они прошли более интенсивное лечение, что, вероятно, искажает результаты исследования. Результаты SUV_{max} не сравнивали на основании цитогенетической оценки, поскольку предполагалось, что зарегистрированные значения SUV_{max} могут быть скомпрометированы при проведении такой оценки. В будущих исследованиях необходимо оценить экспрессию белков *MYC*, *BCL6* и *BCL2* у пациентов, чтобы понять корреляцию SUV_{max} и прогноза заболевания. Кроме того, если будут позволять финансовые условия, можно проанализировать генетические модификации указанных белков методом ПЦР. Рекомендуется включить в будущее исследование радиомику для оценки изображения ПЭТ-КТ с ФДГ и установления прогнозной значимости каждого отдельного показателя.

Заключение

В исследовании приняло участие 26 пациентов, и было обнаружено, что значение SUV_{max} 21,1 МБк/г при 95 % ДИ 0,61–0,96 и значение AUC 0,79 являются эффективными средствами различения агрессивной и менее агрессивной формы ДВККЛ ($p=0,012$). В исследовании выдвинуто предположение об использовании ПЭТ-КТ с ФДГ вместе с морфологическими исследованиями и патологическим иммунофенотипированием при стандартной процедуре определения стадии заболевания с целью выявления пациентов, которым может быть целесообразно провести цитогенетическое тестирование. Это приобретает особую значимость в Иране, где доступ к подобному тестированию ограничен.

Вклад авторов:

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

Марзие Азмун: рецензирование и редактирование

Мохаммад Моейни Ноде: концептуализация, написание — первоначальный черновик, формальный анализ, написание — рецензирование и редактирование

Марьям Эмадзаде: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Камран Ариана: методология, написание — рецензирование и редактирование

Хабиболла Дадгар: концептуализация, написание — первоначальный черновик, написание — рецензирование и редактирование

Амирреза Хоросанчи: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Эмран Аскари: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Ейса Назар: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Author Contribution:

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

Marzieh Azmoun: review and editing

Mohammad Moeini Nodeh: Conceptualization, writing — original draft, formal analysis, writing — review and editing

Maryam Emadzadeh: Software, writing — review and editing

Kamran Ariana: Methodology, writing — review and editing

Habibollah Dadgar: Conceptualization, Writing — original draft, Writing — review and editing

Amirreza Khorosanchi: Software, writing — review and editing

Emran Askari: Software, writing — review and editing

Eisa Nazar: Software, writing — review and editing

Список литературы/ References:

1. Swerdlow, S.H., et al., WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer Lyon, France. 2008; 439 p.
2. Poeschel, V., et al., Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Dec 21; 394(10216): 2271–2281. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
3. Tilly, H., et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 Suppl 5:v116–25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
4. SHIPP, M.A., International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30; 329(14): 987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402
5. Gong, Y., et al., Construction and validation of a novel nomogram for predicting the recurrence of diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023 Apr 1;16:291–301. doi: 10.2147/PGPM.S399336. eCollection 2023.
6. León, N.G., et al., Multicenter comparison of contrast-enhanced FDG PET/CT and 64-slice multi-detector-row CT for initial staging and response evaluation at the end of treatment in patients with lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2017 Aug;42(8):595–602. doi: 10.1097/RLU.0000000000001718.
7. Mamot, C., et al., Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10; 33(23):2523–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9846. Epub 2015 Jul 6.
8. Freeman, C.L., et al., Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):929–938. doi: 10.1182/blood.2020005846.
9. Pfreundschuh, M., et al., Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL> 60 study of the DSHNHL. May 2017. *Journal of Clinical Oncology* 35(15_suppl): 7506–7506. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7506.
10. Dührsen, U., et al., Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2024–2034. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093. Epub 2018 May 11.
11. Hüttmann, A., et al., Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas"(PETAL) trial. *Ann Hematol*. 2019 Apr;98(4):897–907. doi: 10.1007/s00277-018-3578-0. Epub 2019 Jan 4.

12. Nowakowski, G.S. and M.S. Czuczman, ABC, GCB, and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: does subtype make a difference in therapy selection? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e449-57. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e449.
13. Ngeow, J., et al., High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1543-1547. doi: 10.1093/annonc/mdp030. Epub 2009 May 27.
14. Ogundimu, E.O., D.G. Altman, and G.S. Collins, Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol*. 2016 Aug;76:175-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.031. Epub 2016 Mar 8.
15. Hosmer Jr, D.W., S. Lemeshow, and R.X. Sturdivant, *Applied logistic regression (3rd Edition)* — eBook. Publication Date: April 1, 2013; 528 p.
16. Armitage, J.O., Clinically important variants of diffuse large B-cell lymphoma. *Transfusion and Apheresis Science*. June 2013; 49(1): 27-30. DOI: 10.1016/j.transci.2013.05.021.
17. Gogia, A., et al., Diffuse large B-cell lymphoma: an institutional analysis. *South Asian J Cancer*. 2018 Jul-Sep; 7(3): 200-202. doi: 10.4103/sajc.sajc_65_18.
18. Kuker, R., et al., Lesion dissemination derived from FDG PET/CT predicts outcomes in patients with relapsed/refractory DLBCL treated with Loncastuximab Tesirine in the LOTIS-2 trial. *Journal of Nuclear Medicine* June 2023, 64 (supplement 1): 369.
19. Zhou, M., et al., Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 13; 7(50): 83544-83553. doi: 10.18632/oncotarget.13180.
20. Zhao, P., T. Yu, and Z. Pan, Prognostic value of the baseline 18F-FDG PET/CT metabolic tumour volume (MTV) and further stratification in low-intermediate (LI) and high-intermediate (HI) risk NCCNPI subgroup by MTV in DLBCL MTV predict prognosis in DLBCL. *Ann Nucl Med*. 2021 Jan;35(1):24-30. doi: 10.1007/s12149-020-01531-1. Epub 2020 Oct 1.
21. Esfahani, S.A., et al., Baseline total lesion glycolysis measured with 18F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr 9;3(3):272-81. Print 2013.
22. Xie, M., et al., Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2016 Mar; 21(2): 99-105. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000033. Epub 2015 Jul 17.
23. Shagera, Q.A., et al., Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18 F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPi in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPi. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul; 46(7): 1417-1427. doi: 10.1007/s00259-019-04309-4. Epub 2019 Apr 2.
24. Guo, B., et al., Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 9; 14(1): e0210224. doi: 10.1371/journal.pone.0210224. eCollection 2019.
25. Vitolo, U., et al., Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1; 35(31): 3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402. Epub 2017 Aug 10
26. Barrans, S., et al., Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28(20): 3360-5. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3947. Epub 2010 May 24.
27. Savage, K.J., et al., MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3533-7. doi: 10.1182/blood-2009-05-220095. Epub 2009 Aug 24.

Информация об авторах

Марзие Азмун — студенческий исследовательский комитет, медицинский факультет, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: marzyehazmon@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9638-6612>

Мохаммад Моейни Ноде  — Доцент кафедры внутренней медицины медицинского факультета Мешхедского университета медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: moeininm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-7671>

Марьям Эмадзаде — Доцент, Отделение клинических исследований и разработок, Больница Гаем, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: emadzadehm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-3765>

Камран Ариана — Доцент кафедры ядерной медицины медицинского факультета Мешхедского университета медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: Aryanak@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2403-8903>

Хабиболла Дадгар — Исследовательский центр рака им. Разави, Международный университет имама Резы, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: dadgar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-7547>

Амирреза Хоросанчи — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: Dr.khorasanchi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1689-8439>

Эмран Аскари — Assistant professor, Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: emran.a69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-2251>

Эйса Назар — Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, e-mail: nazari951@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2860-6034>

Author information

Marzieh Azmoun — Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: marzyehazmon@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9638-6612>

Mohammad Moeini Nodeh  — Assistant professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: moeininm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-7671>

Maryam Emadzadeh — Assistant professor, Clinical Research Development Unit, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: emadzadehm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-3765>

Kamran Ariana — Assistant Professor, Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: Aryanak@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2403-8903>

Habibollah Dadgar — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: dadgar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-7547>

Amirreza Khorasanchi — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: Dr.khorasanchi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1689-8439>

Emran Askar — Assistant professor, Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: emran.a69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-2251>

Eisa Nazar — Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. e-mail: nazari951@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2860-6034>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-42-56

УДК 616.248-036.11-085.234

EDN: NYAGOE



Г.Б. Батенова^{1,2}, Е.И. Дедов², А.Ю. Орехов¹, А.А. Дюсупов¹,
Д.Г. Ыגיעева¹, М.Р. Пивин¹, А.М. Манатова³, Л.М. Пивина¹

¹ — НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан

² — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

³ — Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

G.B. Batenova^{1,2}, E.I. Dedov², A.Yu. Orekhov¹, A.A. Dyussupov¹,
D.G. Ygiyeva¹, M.R. Pivin¹, A.M. Manatova³, L.M. Pivina¹

¹ — Semey Medical University, Semey, Kazakhstan

² — Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ — National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan

Assessment of the Association Between Clinical and Laboratory Parameters and Past Coronavirus Infection in Patients with Coronary Artery Restenosis

Резюме

Понимание факторов риска рестеноза стента коронарных артерий имеет особую важность в отношении лиц, перенесших коронавирусную инфекцию (КВИ). Такие пациенты требуют тщательного наблюдения, приоритетного лечения и профилактики. **Целью** нашего исследования явилась оценка связи клинических и лабораторных показателей с перенесенной коронавирусной инфекцией у пациентов с рестенозом коронарных артерий. **Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование на сплошной выборке пациентов с ИБС (931 пациент), прошедших повторную реваскуляризацию миокарда в период с 2020 г. по 2023 г. 420 пациентов основной группы имели рестеноз стента коронарных артерий, из них 162 (38,5 %) пациентов перенесли в прошлом КВИ. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента, из них 107 (20,9 %) перенесли КВИ. Лабораторные анализы включали тропонин I, D-димер, креатинкиназу (КК), креатинкиназу-МВ (КК-МВ), сывороточный креатинин и глюкозу, С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и фибриноген, антитела IgG и IgM к *SARS-CoV-2* и определение РНК методом полимеразной цепной реакции. Статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0. **Результаты.** Было установлено наличие статистически значимо более высоких показателей антител IgG к коронавирусу и С-реактивного протеина в основной группе исследования в сравнении с группой контроля. При делении групп исследования на подгруппы пациентов с перенесенной КВИ и без КВИ были установлены статистически значимые различия по уровню тропонина ($p < 0,001$), в том числе в группе с рестенозом и КВИ в сравнении с группами без рестеноза с КВИ, с рестенозом без КВИ и в группах с реваскуляризацией без КВИ и с рестенозом без КВИ. Уровни D-димера, КФК, КФК-МВ, СРБ и АЧТВ имели статистически значимые различия в группах с перенесенным КВИ в сравнении с группами без КВИ. Результаты множественного регрессионного анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой положительной взаимосвязи в группах исследования между развитием инфаркта миокарда и такими показателями, как СРБ, глюкоза крови, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), перенесенная КВИ, а также отрицательной взаимосвязи с фракцией выброса левого желудочка и липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). Роль данных предикторов в развитии инфаркта миокарда была установлена с помощью ROC-анализа. **Заключение.** Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи перенесенной коронавирусной инфекции с повышением риска развития рестеноза коронарных артерий у лиц с предшествующей реваскуляризацией миокарда.

Ключевые слова: рестеноз коронарных артерий, коронавирусная инфекция, лабораторные показатели, отношения шансов, реваскуляризация миокарда

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP19677465 «Совершенствование системы оказания медицинской помощи лицам с предшествующей реваскуляризацией миокарда, перенесшим коронавирусную инфекцию»)

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола № 214 от 24 января 2022 г.). Также исследование одобрено локальным Этическим комитетом НАО «Медицинский Университет Семей», Казахстан (выписка из протокола № 7 от 16 марта 2022 г.).

Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании. Письменное информированное согласие было также получено от пациентов для публикации этой статьи.

Статья получена 16.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 04.11.2024 г.

Принята к публикации 23.12.2024 г.

Для цитирования: Батенова Г.Б., Дедов Е.И., Орехов А.Ю. и др. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 42-56. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-42-56. EDN: NYAGOE

Abstract

Understanding the risk factors for coronary in-stent restenosis is particularly important in patients with coronavirus disease (COVID-19). Such patients require careful monitoring, priority treatment, and prevention. **The aim** of our study was to assess the association between clinical and laboratory parameters and previous coronavirus infection in patients with coronary artery restenosis. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted on a continuous sample of patients with coronary artery disease who underwent repeated myocardial revascularization in the period from 2020 to 2023 (931 patients). 420 patients in the main group had coronary artery stent restenosis, of which 162 (38.5 %) had suffered from coronavirus infection (CVI). The control group included 511 patients with repeated myocardial revascularization without stent restenosis, of whom 107 (20.9 %) had undergone CVI. Laboratory tests included troponin I, D-dimer, creatine kinase (CK), creatine kinase-MB (CK-MB), serum creatinine and glucose, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and fibrinogen, IgG and IgM antibodies to coronavirus and RNA detection by polymerase chain reaction. Statistical calculations were performed using SPSS version 20.0 software.

Results: It was established that there were statistically significantly higher levels of IgG antibodies to coronavirus and C-reactive protein in the main study group compared to the control group. When dividing the study groups into subgroups of individuals with and without previous CVI, statistically significant differences in troponin levels were found ($p < 0.001$): between the level in the group with restenosis and CVI compared to groups without restenosis with CVI, with restenosis without CVI, and in groups with revascularization without CVI and with restenosis without CVI. The levels of D-dimer, CPK, CPK-MB, CRP, and APTT had statistically significant differences in the groups with previous CVI compared to the groups without CVI. The results of multiple regression analysis indicated a statistically significant positive relationship in the study groups between the development of myocardial infarction and such indicators as CRP, blood glucose, low-density lipoproteins (LDL), previous CVI, as well as a negative relationship with left ventricular ejection fraction and high-density lipoproteins (HDL). The role of these predictors in the development of myocardial infarction was confirmed using ROC analysis. **Conclusion:** The results of our study indicated a relationship between previous coronavirus infection and an increased risk of coronary artery restenosis in patients with previous myocardial revascularization.

Keywords: coronary artery restenosis, coronavirus infection, laboratory parameters, odds ratios, myocardial revascularization

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The study was carried out with the financial support of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (grant № AP19677465 «Improving the system of providing medical care to individuals with previous myocardial revascularization who have had coronavirus infection»)

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the protocol No. 214. January 24, 2022). The study was also approved by the Local Ethics Committee of Semey Medical University, Kazakhstan (extract from the protocol No. 7. March 16, 2022).

Informed consent was obtained from all subjects participating in the study. Written informed consent was also obtained from patients for the publication of this article.

Article received on 16.09.2024

Reviewer approved 04.11.2024

Accepted for publication on 23.12.2024

For citation: Batenova G.B., Dedov E.I., Orekhov A.Yu. et al. Assessment of the Association Between Clinical and Laboratory Parameters and Past Coronavirus Infection in Patients with Coronary Artery Restenosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 42-56. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-42-56. EDN: NYAGOE

АГ — артериальная гипертензия; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ВТК — ветвь тупого края; ДВ — диагональная ветвь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КАГ — коронарная ангиография; КВИ — коронавирусная инфекция; КК — креатинкиназа; КК МВ — креатинкиназа МВ; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МНО — Международное нормализованное отношение; ОВ — огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА — правая коронарная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота; СД — сахарный диабет; СОЭ — скорость

оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография; COVID-19 — новая коронавирусная инфекция

Введение

В последние десятилетия благодаря прогрессу в области интервенционной кардиологии наблюдается значительный рост кардиохирургических вмешательств по поводу стеноза и тромбоза коронарных артерий, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов с острым коронарным синдромом и улучшению качества их жизни. Благодаря разработке новых подходов к стентированию и появлению стентов с лекарственным покрытием новых поколений существенно снизилось число осложнений данного вмешательства, однако в силу многочисленных причин до сих пор сохраняется риск развития рестеноза либо тромбоза установленного стента [1].

Рестенозом можно назвать ангиографически подтвержденное сужение просвета коронарной артерии более чем на 50 %, локализованное в области ранее имплантированного стента [2, 3]. Чаще всего рестеноз формируется в течение первых трех месяцев после предшествующей реваскуляризации. По истечении шести месяцев риски рестеноза снижаются, процесс остается, как правило, стабильным, поскольку за этот период заканчиваются эндотелизация стента и ремоделирование стенки коронарного сосуда. Однако при использовании стентов с лекарственным покрытием процесс эндотелизации может быть отсрочен до 2 лет [4]. Механизм развития раннего рестеноза связан с травмой сосудистой стенки при имплантации устройства, ведущей к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся миграцией нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и выделением медиаторов воспаления [5]. В дальнейшем наблюдается индукция миграции гладкомышечных клеток в интиму сосуда с их аккумуляцией и пролиферацией фибробластов. Усиленный синтез внеклеточного матрикса обуславливает утолщение неоадвентиции и неоинтимы, сужающее просвет коронарного сосуда в области предварительно имплантированного стента [6]. Таким образом, имеется прямая зависимость между развитием воспаления, образованием неоинтимы и развитием рестеноза в месте имплантированного стента [7].

На пике пандемии COVID-19 из-за высокой нагрузки на систему здравоохранения и резко возросшей потребности в ресурсах значительно снизилась активность интервенционной кардиологии во всем мире, сократилось количество процедур катетеризации сердца. При этом повысилась потребность повторных кардиохирургических вмешательств по поводу рестеноза коронарных сосудов на фоне коронавирусной инфекции [8]. Понимание факторов риска для тромбоза и рестеноза стента имеет особую важность в отношении лиц, подверженных риску неблагоприятных исходов, особенно у пациентов пожилого возраста с предварительно реваскуляризированным миокардом, перенесших коронавирусную инфекцию, при наличии ассоциированных заболеваний. Такие пациенты требуют

тщательного наблюдения, особого внимания при разработке тактики лечения и профилактики.

Установлено, что коронавирусная инфекция способствует тромбообразованию артериальных и венозных сосудов, выступает в качестве провоцирующего фактора развития острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии). Гиперкоагуляционный риск может привести к возникновению тромбоза стента, который прогрессирует при наличии других факторов риска [4].

Целью нашего исследования является оценка взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с перенесенной коронавирусной инфекцией у пациентов с рестенозом коронарных артерий.

Материал и методы

Характеристика исследуемых групп пациентов

Мы провели исследование на сплошной выборке пациентов с ИБС, прошедших повторную реваскуляризацию миокарда в период с мая 2020 г. по май 2023 г. Дизайн исследования: поперечное исследование. Всего в исследование включили 931 пациента. Критерии включения: пациенты с рестенозом стента коронарных артерий в возрасте от 34 до 88 лет с доступной в полном объеме информацией о клинических признаках ишемии миокарда, данных лабораторного и инструментального обследования. 420 пациентов, вошедших в основную группу, имели рестеноз стента коронарных артерий, требующий повторной реваскуляризации, из них 162 (38,5 %) пациента перенесли коронавирусную инфекцию в течение года до госпитализации по поводу рестеноза стента. В контрольную группу вошли 511 пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза стента. Из них 107 (20,9 %) пациентов перенесли коронавирусную инфекцию в течение предшествующего года.

Конечными точками для исследования служили показатели сердечно-сосудистой смертности, выписка из стационара, частоты рестеноза стента коронарных артерий в зависимости от времени его развития.

Критерии исключения: лица с аутоиммунными системными заболеваниями, онкологические и гематоонкологические пациенты, пациенты с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, коагулопатиями, беременностью и в послеродовом периоде, психическими заболеваниями, а также лица, отказавшиеся от исследования.

После стратификации риска всем пациентам была проведена коронароангиография (КАГ) с последующей реваскуляризацией миокарда со стентированием. На каждого пациента создана карта участника исследования. Пациенты, вошедшие в исследование, были информированы о том, что они включены в исследование и о том, что результаты исследования будут

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование (N=931)

Показатели		Абсолютное число	%
Возраст (лет)	<50 лет	76	8,17
	51-70 лет	592	63,58
	71>	263	28,25
Пол	мужской	700	75,18
	женский	231	24,82
	инвалид	76	8,17
Статус работы	пенсионер	508	54,56
	безработный	133	14,28
	работает	214	22,99
Прошли вакцинацию против COVID-19		504	54,1
Терапия, полученная до госпитализации			
Двойная антитромботическая терапия		738	79,2
Тройная антитромботическая терапия		193	20,8
Бета-блокаторы		705	75,7
Блокаторы РААС		814	87,4
Статины		837	89,9
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		524	56,2
Артериальная гипертензия		911	97,9
Сахарный диабет		191	20,5
Ожирение I-III степени		217	23,3
Хроническая болезнь почек		248	26,6
Хроническая сердечная недостаточность		768	82,5

Table 1. Social-demographic characteristics of patients included in the study (N = 931)

Indicators		Absolute number	%
Age (years)	<50 years	76	8.17
	51-70 years	592	63.58
	71>	263	28.25
Sex	male	700	75.18
	female	231	24.82
	disabled person	76	8.17
Job status	pensioner	508	54.56
	unemployed	133	14.28
	works	214	22.99
Have been vaccinated against COVID-19		504	54,1
Therapy received prior to hospitalization			
Dual antiplatelet therapy		738	79,2
Triple antiplatelet therapy		193	20,8
Beta Blockers		705	75,7
RAAS Blockers		814	87,4
Statins		837	89,9
Mineralocorticoid receptor antagonists		524	56,2
Arterial hypertension		911	97,9
Diabetes mellitus		191	20,5
Obesity I-III degree		217	23,3
Chronic kidney disease		248	26,6
Chronic heart failure		768	82,5

опубликованы в научном издании с соблюдением конфиденциальности информации. От каждого пациента было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст всех лиц, вошедших в исследование, составил 64,31 ± 8,19 лет. Для женщин этот показатель составил 67,07±10,48 лет, для мужчин — 63,39 ± 9,92 лет. Более 60 % пациентов находились в возрастной группе 51-70 лет, наблюдалось преобладание лиц мужского пола более чем в три раза. Более 70 % пациентов находились на пенсии в соответствии с возрастом, либо инвалидностью (таблица 1). Около половины пациентов прошли вакцинацию против COVID-19. Подавляющее большинство пациентов имели сопутствующую артериальную гипертензию и хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет был установлен у 20,5 %, хроническая болезнь почек — у 26,6 %, ожирение — у 23,3 %.

Сбор клинических и лабораторных показателей

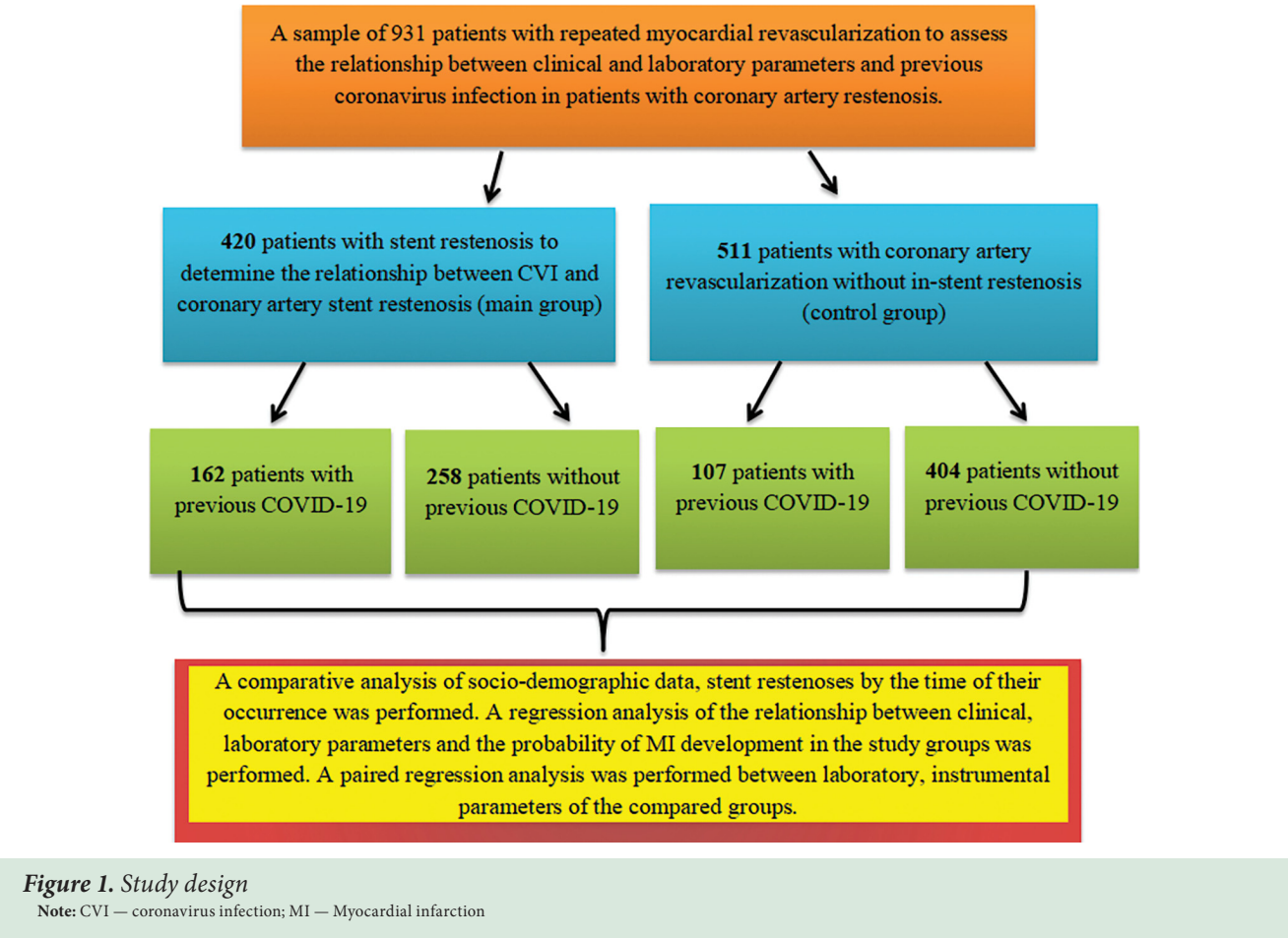
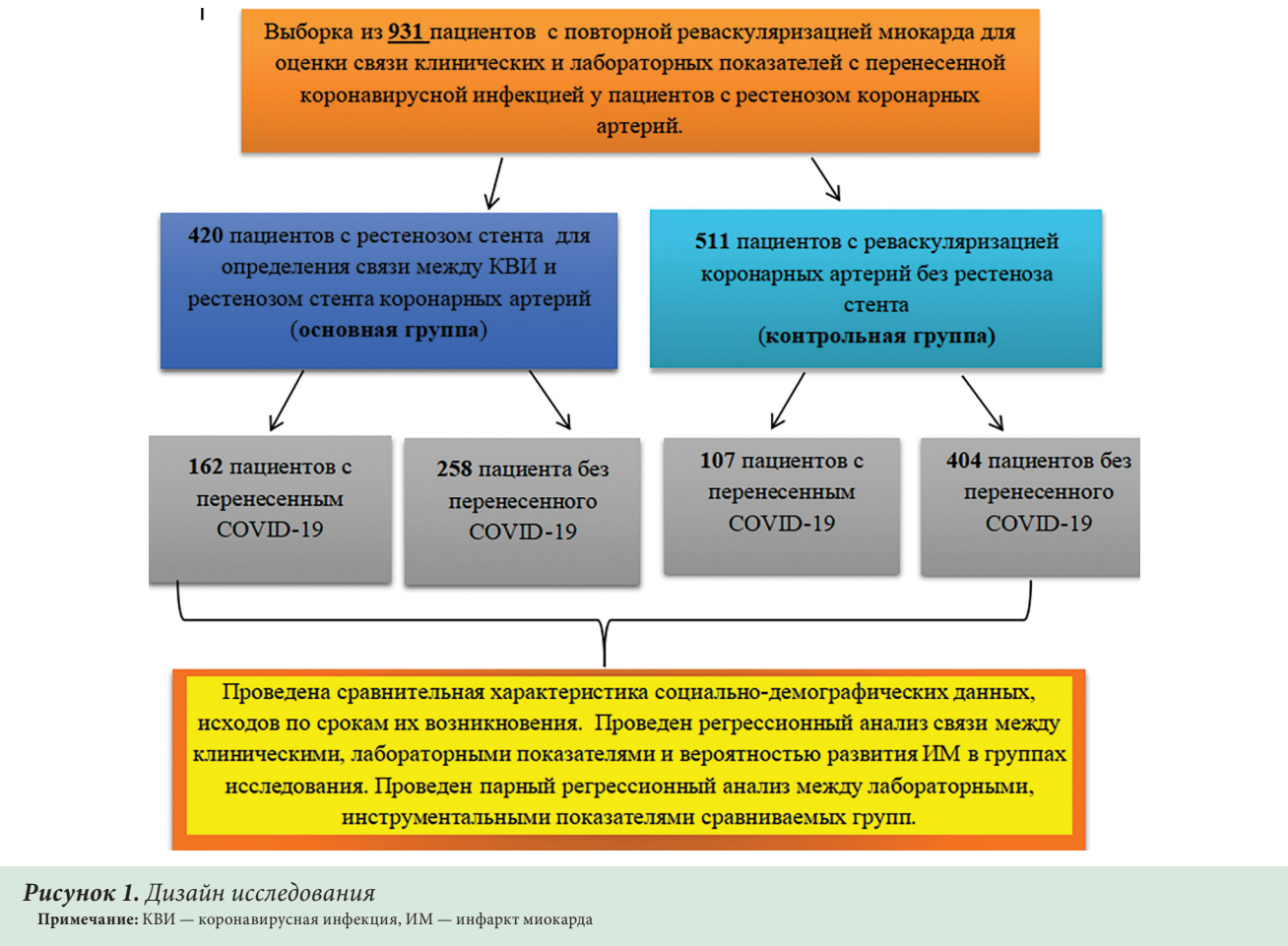
Клинические данные пациентов были собраны из электронной медицинской базы данных, включая демографические данные, клинические данные, сопутствующие заболевания, результаты визуализации, лабораторные анализы, клинические исходы, информацию о предыдущей реваскуляризации миокарда и коронавирусной инфекции. Все зарегистрированные события были проверены по больничным электронным записям и оценены двумя кардиологами на основе консенсуса.

В базу данных исследования было включено описание коронарной ангиографии и процедуры стентирования коронарных артерий для каждого пациента.

Образцы венозной крови были собраны у всех пациентов в течение 10 минут после поступления. Лабораторные анализы включали общий анализ крови, высокочувствительный тропонин I, D-димер, креатинкиназу (КК), креатинкиназу-МВ (КК-МВ), сывороточный креатинин и глюкозу, СОЭ, С-реактивный белок, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и фибриноген. Свидетельством перенесенной коронавирусной инфекции служили данные анамнеза, а также лабораторные показатели — антитела IgG и IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) и определение РНК Coronavirus COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Методы статистического анализа

В ходе исследования была проведена описательная статистика. Для всех непрерывных переменных в зависимости от типа распределения данных были рассчитаны среднее значение и соответствующие доверительные интервалы. Для переменных с распределением, отклоняющимся от нормального, определялись медиана и межквартильный размах. Качественные переменные анализировались через вычисление абсолютных и относительных показателей.



Для категориальных переменных данные были представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для качественных данных значимость различий в группах определяли путем выполнения критерия Хи-квадрат (χ^2). Для количественных данных измерялись центральные тенденции.

Сравнение лабораторных показателей между группами пациентов проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни U для выборок с асимметричным распределением. Номинальные переменные сравнивались с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 , а ранговые переменные анализировались по критерию Тау-с-Кендалла.

Взаимосвязь между клиническими и лабораторными показателями и вероятностью развития ИМ изучалась с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Период наблюдения составил 1 год.

Результаты и обсуждение

В основной группе исследования большинство пациентов составили лица мужского пола — 315 (75%) человек; 25% (105 человек) составили женщины. В контрольную группу вошло 385 (75,3%) мужчин и 126 (24,7%) женщин. Статистически значимых различий по полу и социальному статусу в группах исследования не найдено. Артериальная гипертензия присутствовала в качестве коморбидного состояния у подавляющего большинства пациентов обеих групп исследования. Сахарный диабет был установлен у пятой части пациентов в обеих группах исследования. В основной группе исследования было больше умерших лиц в сравнении с контролем — 19 (57,6%) vs 14 (42,4%) пациентов соответственно, однако значения не имели статистически значимых различий ($\chi^2=3,597$; $p=0,166$) (таблица 2). При этом в основной группе среди пациентов, умерших от сердечно-сосудистых событий в период стационарного лечения, коронавирусная инфекция в анамнезе была у 13 из 19 лиц (68,4%), в контрольной группе — у 7 пациентов из 14 (50%).

В основной группе на момент включения в исследование больше половины пациентов имели очень поздний рестеноз стента (более года от предыдущего стентирования): 231 (55,0%), 152 (36,2%) пациента имели поздний рестеноз стента (от одного месяца до одного года после стентирования), 37 (8,8%) имели подострый рестеноз стента (до одного месяца после предшествующего стентирования). В группе контроля структура

Таблица 2. Сравнительная характеристика социально-демографических данных в группах исследования

Характеристики групп исследования		Группы исследования				Статистический тест значимости различий	
		Основная, n=420		Контрольная, n= 511			
		п	%	п	%	χ ²	P-оценка
Исход	Выписан*	392	93,3	491	96,1	3,597	0,166
	Умер	19	4,5	14	2,7		
	Переведен	9	2,1	6	1,2		
Пол	Мужской	315	75	385	75,3	0,014	0,904
	женский	105	25	126	24,7		
	инвалид	30	7,1	46	9,0		
Социальное положение	пенсионер	238	56,7	270	52,8	3,765	0,288
	безработный	52	12,4	81	15,9		
	работает	100	23,8	114	22,3		
Сахарный диабет		91	21,7	100	19,6	0,622	0,430
Артериальная гипертензия		414	98,6	497	97,3	1,885	0,170

* Выписан после текущей госпитализации, когда был установлен рестеноз стента

Table 2. Comparative characteristics of social and demographic data in the study groups

Characteristics of study groups		Study groups				Statistical test for the significance of differences	
		Main group		Control groups			
		n	%	n	%	χ ²	p
Out-come	discharged	392	93.3	491	96.1	3.597	0.166
	died	19	4.5	14	2.7		
	transferred	9	2.1	6	1.2		
Sex	male	315	75	385	75.3	0.014	0.904
	female	105	25	126	24.7		
	invalid	30	7.1	46	9.0		
Social status	pensioner	238	56.7	270	52.8	3.765	0.288
	unemployed	52	12.4	81	15.9		
	works	100	23.8	114	22.3		
Diabetes mellitus		91	21.7	100	19.6	0.622	0.430
Arterial hypertension		414	98.6	497	97.3	1.885	0.170

* Discharged after current hospitalization when stent restenosis was diagnosed

сроков рестеноза была идентичной, статистически значимых различий в группах исследования найдено не было (таблица 3).

В отношении локализации стента в коронарных артериях установлено, что в более половины случаев в обеих группах вмешательства проводились на передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ) (522 случаев или 56,1%), на втором месте была правая коронарная артерия (ПКА) (268 случаев или 28,8%), затем огибающая ветвь левой коронарной артерии (ОВ) (121 случаев или 12,9%). Статистически значимых различий в группах исследования относительно

локализации стентов установлено не было (таблица 4). В 326 (33,1 %) случаях из указанных в таблице наблюдалось многососудистое поражение коронарных сосудов, при этом проводилась имплантация двух и более стентов.

В группах исследования не было установлено статистически значимых различий в отношении клинических показателей, таких как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) и фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографического обследования. Медианные значения этих показателей

Таблица 3. Характеристика рестенозов стентов в группах исследования в зависимости от сроков их возникновения
Table 3. Characteristics of stent restenoses depending on the timing of their development

Сроки рестеноза Timing of restenosis	Группы исследования Studied groups				χ ²	p
	Основная n=420 Main		Контрольная n=511 Control			
	n	%	n	%		
Подострый Subacute	37	8,8	48	9,4	0,187	0,911
Поздний Late	152	36,2	179	35,0		
Очень поздний Very late	231	55,0	284	55,6		
Всего Total	420	46,1	511	53,9		

Таблица 4. Характеристика локализации и количества имплантированных стентов у пациентов исследуемых групп
Table 4. Characteristics of the localization and number of implanted stents

Локализация стента Localization of stent	Всего Total		Основная группа n= 420 Main group		Контроль- ная группа n= 511 Control group		P
	n	%	n	%	n	%	
ВТК/ OMB	8	0,9	2	0,5	6	1,2	0,679
ПКА/ RCA	268	28,8	117	27,9	151	29,5	
ДВ/ DB	12	1,3	6	1,4	6	1,2	
ОВ/ Cx	121	12,9	52	12,4	69	13,5	
ПМЖВ/ LAD	522	56,1	243	57,9	279	54,6	
Количество имплантированных стентов/ Number of implanted stents							
1	605	64,9	269	64,0	336	65,8	0,587
2 и> 2 and>	326	33,1	151	36,0	175	34,2	

Примечание. ВТК — ветвь тупого края; ПКА — правая коронарная артерия; ДВ — диагональная ветвь; ОВ — огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
Note. OMB — obtuse marginal branch; RCA — right coronary artery; DB — diagonal branch; Cx — circumflex branch of the left coronary artery; LAD — left anterior interventricular branch of the left coronary artery

в обеих группах не выходили за пределы нормальных величин.

Анализ лабораторных показателей у пациентов, вошедших в группы исследования, демонстрировал наличие статистически значимо более высоких показателей антител IgG к коронавирусу и С-реактивного протеина в основной группе исследования в сравнении с группой контроля. По другим лабораторным показателям в группах исследования значимых различий не выявлено (таблица 5). Ненулевые значения антител к IgM и IgG у лиц контрольной группы можно объяснить возможным контактом пациентов с коронавирусной инфекцией в анамнезе без каких-либо клинических проявлений заболевания, либо перенесенной вакцинацией; при этом нужно отметить, что средние показатели в контрольной группе были в пределах нормальных величин (<10 для антител к IgG и <2 для антител к IgM).

Для нас представляло значительный интерес провести сравнение клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований в группах пациентов в зависимости от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции. С этой целью мы разделили основную и контрольную группы на подгруппы пациентов с перенесенной КВИ и без КВИ: группа 1 — лица с рестенозом и КВИ, группа 2 — с рестенозом без КВИ, группа 3 — с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза с КВИ и группа 4 — с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза без КВИ. По таким показателям, как возраст, пол, наличие коморбидных заболеваний и фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), не было найдено статистически значимых различий. В отношении лабораторных показателей были установлены статистически значимые различия по уровню тропонина ($p<0,001$), в том числе в группе с рестенозом и КВИ в сравнении с группами без рестеноза с КВИ, с рестенозом без КВИ и в группах с реваскуляризацией без КВИ и с рестенозом без КВИ. Уровень D-димера имел статистически значимые различия в группах с перенесенным КВИ в сравнении с группами без КВИ. Такая же тенденция была обнаружена для КФК, КФК-МВ, СРБ (в отношении этого показателя необходимо отметить, что статистически значимые различия были установлены даже для групп с рестенозом без КВИ в сравнении с группой без рестеноза и без КВИ) и активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ). Для таких показателей, как фибриноген и АСТ, статистически значимые различия были найдены только в основной группе между подгруппами с КВИ в анамнезе в сравнении с пациентами без КВИ. В отношении остальных лабораторных показателей статистически значимых различий в группах исследования установлено не было (таблица 6).

Для оценки независимой взаимосвязи развития ИМ, ассоциированного с рестенозом стента инфаркт-связанной коронарной артерии, был проведен множественный регрессионный анализ для основной и контрольной групп исследования. Результаты анализа представлены в таблице 7. Скорректированные показатели отношения шансов (AOR) свидетельствовали

Таблица 5. Характеристика лабораторных показателей у пациентов групп исследования

Показатель	Основная группа n=420		Контрольная группа n=511		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Тропонин I мкг/л	0,10	0,1-0,26	0,10	0,1-0,28	0,831
D-димер нг/мл	452,0	295,0-619,0	437,0	293,5-613,5	0,580
КФК (ЕД/л)	190,0	117,75-289,0	186,0	109,1-304,5	0,816
КФК-МВ (ЕД/л)	18,95	15,0-32,78	19,0	15,0-34,4	0,796
Тромбоциты 10 ⁹ /л	233,0	197,75-272,0	231,0	193,0-272,0	0,533
Антитела IgG	8,6	6,5-67,3	6,9	5,4-9,31	0,001
Антитела IgM	0,9	0,79-1,6	0,90	0,7-1,5	0,084
СРБ мг/л	10,7	5,97-17,55	9,06	4,5-17,78	0,003
Фибриноген г/л	3,18	2,61-3,81	3,20	2,60-3,95	0,661
АЧТВ	29,0	25,4-33,7	29,4	25,42-33,8	0,609
Креатинин мкмоль/л	82,25	72,0-102,0	87,0	72,0-102,1	0,794
Мочевина	5,85	4,8-7,4	5,7	4,75-7,26	0,546
АЛТ ЕД/л	25,0	17,47-35,95	25,6	18,0-37,9	0,430
АСТ ЕД/л	23,1	17,38-33,51	23,52	17,36-36,3	0,681
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,0	6,5-10,11	8,20	6,7-10,68	0,199
Гемоглобин (г/л)	141,0	131,0-153,0	143,0	131,5-153,0	0,528
МНО	1,0	0,92-1,09	1,0	0,92-1,10	0,401
Триглицериды ммоль/л	1,67	1,17-2,38	1,60	1,12-2,36	0,677
ЛПВП	1,00	0,89-1,23	1,02	0,89-1,24	0,527
ЛПНП	2,78	2,19-3,45	2,78	2,17-3,49	0,882
Глюкоза ммоль/л	6,10	5,42-7,66	6,01	5,4-7,5	0,583
Нейтрофилы* %	64,86± 10,61		65,98±10,38		0,106
Лимфоциты* %	25,85±9,33		25,11±9,34		0,229

Примечание. *Переменная имеет нормальное распределение (Ср [SD])
СРБ — С-реактивный белок; КФК — креатинфосфокиназа; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — Международное нормализованное отношение

о статистически значимой положительной взаимосвязи риска развития инфаркта миокарда у лиц с предшествующей реваскуляризацией с такими показателями, как глюкоза крови, СРБ, ЛПНП, перенесенная КВИ (1,114; 1,014; 1,199; 1,621 соответственно). Фракция выброса левого желудочка и ЛПВП имели статистически значимую отрицательную взаимосвязь с риском ИМ (AOR 0,954; 0,638 соответственно).

При оценке вероятности развития ИМ от значения лабораторных параметров с помощью ROC-анализа была получены следующие кривые (рисунок 2). Площадь под кривой (AUC) для ЛПНП составила 0,542 (0,504-0,581, p=0,03), для СРБ 0,6 (0,562-0,637, p=0,0001), глюкозы крови 0,649 (0,612-0,685, p=0,0001), перенесенной КВИ 0,558 (0,519-0,596, p=0,003). При увеличении значений двух переменных — ФВ ЛЖ и ЛПВП — показано снижение риска развития ИМ. AUC для ФВ ЛЖ составила 0,343 (0,308-0,378, p=0,0001), для ЛПВП — 0,46 0,422-0,498, p=0,038).

Table 5. Characteristics of laboratory parameters in patients of study groups

Rate	Main group		Control group		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Troponin I mkg/l	0,10	0,1-0,26	0,10	0,1-0,28	0,831
D-dimer ng/ml	452,0	295,0-619,0	437,0	293,5-613,5	0,580
CPK (U/l)	190,0	117,75-289,0	186,0	109,1-304,5	0,816
CPK-MB (U/l)	18,95	15,0-32,78	19,0	15,0-34,4	0,796
Platelets 10 ⁹ /l	233,0	197,75-272,0	231,0	193,0-272,0	0,533
Antibodies IgG	8,6	6,5-67,3	6,9	5,4-9,31	0,001
Antibodies IgM	0,9	0,79-1,6	0,90	0,7-1,5	0,084
CRP mg/l	10,7	5,97-17,55	9,06	4,5-17,78	0,003
Fibrinogen g/l	3,18	2,61-3,81	3,20	2,60-3,95	0,661
APTT	29,0	25,4-33,7	29,4	25,42-33,8	0,609
Creatinine mkmol/l	82,25	72,0-102,0	87,0	72,0-102,1	0,794
Urea	5,85	4,8-7,4	5,7	4,75-7,26	0,546
ALT U/l	25,0	17,47-35,95	25,6	18,0-37,9	0,430
AST U/l	23,1	17,38-33,51	23,52	17,36-36,3	0,681
Leucocytes 10 ⁹ /l	8,0	6,5-10,11	8,20	6,7-10,68	0,199
Hemoglobin (g/l)	141,0	131,0-153,0	143,0	131,5-153,0	0,528
INR	1,0	0,92-1,09	1,0	0,92-1,10	0,401
Triglycerides mmol/l	1,67	1,17-2,38	1,60	1,12-2,36	0,677
HDL mmol/l	1,00	0,89-1,23	1,02	0,89-1,24	0,527
LDL mmol/l	2,78	2,19-3,45	2,78	2,17-3,49	0,882
Glucose mmol/l	6,10	5,42-7,66	6,01	5,4-7,5	0,583
Neutrophils * %	64,86± 10,61		65,98±10,38		0,106
Lymphocytes * %	25,85±9,33		25,11±9,34		0,229

Note. * The variable has a normal distribution (Cp [SD])
CRP — C-reactive protein; CPK — creatine phosphokinase; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time, INR — International Normalized Ratio

Значение логистической функции в точке cut-off, которому соответствовало наивысший уровень индекса Юдена, составило для глюкозы 0,392, со значением точки отсечения 7,15 ммоль/л, чувствительность и специфичность модели — 46,5% и 80,1%. Для СРБ данное значение было 0,376, при уровне чувствительности и специфичности 43,5% и 72,3% соответственно значение точки отсечения 12,7 г/л. Для ЛПНП индекс Юдена был 0,398 с точкой отсечения, равной 3,02 ммоль/л, определяя 44,6% и 67,4% значений чувствительности и специфичности. Наличие перенесенной КВИ определяло функцию с индексом Юдена 0,487 и 35,7% и 75,8% уровнями чувствительности и специфичности соответственно. Два параметра — ФВ ЛЖ и ЛВПВ, имели индексы Юдена, равные 0,327 и 0,345 со значениями чувствительности и специфичности моделей 84,8% и 39,9%, 92,5% и 15,6% соответственно. Пороговое значение для ФВ ЛЖ, характеризующее увеличение риска развития ИМ, составило 52,5%, уровня ЛПВП — 1,05 ммоль/л.

Таблица 6. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной групп в зависимости от статуса перенесенной КВИ

Признаки	Основная группа n=420 (Me, Q1-Q3)		Контрольная группа n=511 (Me, Q1-Q3)		p*
	КВИ+ (группа 1) n=161	КВИ- (группа 2) n=259	КВИ+ (группа 3) n=106	КВИ- (группа 4) n=405	
Возраст	64 (59-70)	63 (57-72,5)	65 (60-69)	64 (57-72)	0,992
Мужской пол	115 (71,4 %)	200 (77,2 %)	78 (73,6 %)	307 (76,0 %)	0,556
АГ	158 (98,1 %)	256 (98,8 %)	105 (99,1 %)	391 (96,8)	0,241**
СД	39 (24,2 %)	52 (20,1 %)	28 (26,4 %)	72 (17,8 %)	0,142**
ФВ ЛЖ	51 (45,0-56,0)	53 (46,0-58,0)	52 (46,0-57,0)	51,5 (45,0-56,0)	0,354
Тропонин I мкг/л	0,1 (0,1-3,39)	0,1 (0,1-0,12)	0,1 (0,1-0,62)	0,1 (0,1-0,22)	0,001 P3-1=0,001 P4-1=0,005 P3-2=0,037
d-димер нг/мл	490,0 (350,6-719,0)	415,0 (287,5-574,0)	489,0 (346,75-694,0)	418,0 (283,75-597,25)	0,001 P2-1=0,005 P4-1=0,006 P3-2=0,02 P4-3=0,021
КФК при поступлении (ЕД/л)	199,0 (147,0-374,0)	183,0 (102-268,0)	196,5 (158,25-364,0)	183,2 (102,0-284,0)	0,001 P2-1=0,003 P4-1=0,005 P3-2=0,003 P4-3=0,005
КФК-МВ (ЕД/л)	22,6 (17,3-48,1)	17,8 (14,1-24,4)	23,65 (16,92-45,75)	18,25 (14,78-29,55)	0,001 P2-1=0,001 P4-1=0,001 P3-2=0,001 P4-2=0,002
Тромбоциты 109/л	237,0 (201,0-272,0)	231,0 (194,0-272,0)	231,5 (195,5-271,0)	230,5 (193,0-272,0)	0,466
СРБ мг/л	12,45 (4,8-19,3)	9,8 (4,79-28,3)	10,2 (4,9-21,7)	6,8 (3,5-11,0)	0,001 P2-1=0,001 P3-2<0,001 P4-2=0,001
Фибриноген г/л	3,32 (2,75-4,18)	3,10 (2,5-3,73)	3,22 (2,71-4,12)	3,18 (2,6-3,8)	0,039 P2-1=0,039
АЧТВ	31,3 (26,76-34,7)	28,0 (24,8-33,0)	31,2 (26,55-34,33)	29,0 (25,3-33,73)	0,001 P2-1=0,003 P3-2=0,026
Креатинин мкмоль/л	83,5 (72-103)	86,0 (72-101,0)	79,85 (69,93-95,2)	88,0 (74,0-103,0)	0,055
АЛТ ЕД/л	27,4 (18,99-37,2)	22,27 (17,0-34,15)	25,05 (17,21-34,0)	25,65 (18,0-38,0)	0,102
АСТ ЕД/л	25,00 (18,3-39,0)	21,9 (17,0-32,0)	25,45 (18,5-40,5)	23,04 (17,27-35,0)	0,009 P2-1=0,021
Лейкоциты 10 ⁹ /л	8,4 (6,5-10,9)	7,87 (6,5-9,9)	8,01 (6,37-9,93)	8,3 (6,73-10,86)	0,132
Гемоглобин (г/л)	141,0 (128,0-152,0)	142,0 (132,0-153,0)	140,0 (128,0-153,5)	143,0 (132,0-153,0)	0,394
МНО	1,0 (0,91-1,1)	0,99 (0,92-1,08)	1,0 (0,9-1,13)	1,0 (0,93-1,1)	0,862
Триглицериды ммоль/л	1,6 (1,12-2,2)	1,7 (1,2-2,45)	1,60 (1,11-2,40)	1,60 (1,12-2,34)	0,802
ЛПВП	0,98 (0,88-1,2)	1,02 (0,9-1,24)	1,0 (0,88-1,25)	1,02 (0,9-1,24)	0,783
Глюкоза ммоль/л	6,18 (5,44-8,51)	6,1 (5,4-7,38)	6,35 (5,42-8,8)	6,01 (5,4-7,37)	0,078
Мочевина ммоль/л	5,9 (4,8-7,5)	5,8 (4,8-7,3)	5,8 (4,7-6,88)	5,8 (4,79-7,3)	0,773
Нейтрофилы %	65,69 ± 11,1	64,35 ± 10,28	66,09 ± 11,06	65,96 ± 10,22	0,234***
Лимфоциты %	24,4 (19,4-33,3)	25,8 (20,7-31,6)	25,0 (17,55-32,05)	24,25 (19,68-31,6)	0,590
ЛПНП ммоль/л	2,85 (2,15-3,4)	2,74 (2,2-3,46)	3,0 (2,22-3,49)	2,7 (2,17-3,48)	0,658

Примечание. *Критерий Краскела-Уоллиса; **Хи-квадрат Пирсона; ***F-критерий Фишера
АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет; СРБ — С-реактивный белок; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КФК — креатинфосфокиназа; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — Международное нормализованное отношение

Table 6. Clinical and laboratory characteristics of patients in the main and control groups depending on the status of the transferred COVID-19

Rate	Main group (Me, Q1-Q3)		Control group (Me, Q1-Q3)		p*
	CVI+ (group 1)	CVI- (group 2)	CVI+ (group 3)	CVI- (group 4)	
Age	64 (59-70)	63 (57-72.5)	65 (60-69)	64 (57-72)	0.992
Male gender	115 (71.4 %)	200 (77.2 %)	78 (73.6 %)	307 (76.0 %)	0.556
AH	158 (98.1 %)	256 (98.8 %)	105 (99.1 %)	391 (96.8)	0.241**
DM	39 (24.2 %)	52 (20.1 %)	28 (26.4 %)	72 (17.8 %)	0.142**
LVEF	51 (45.0-56.0)	53 (46.0-58.0)	52 (46.0-57.0)	51.5 (45.0-56.0)	0.354
Troponin I mcg/l	0.1 (0.1-3.39)	0.1 (0.1-0.12)	0.1 (0.1-0.62)	0.1 (0.1-0.22)	0.001
					P3-1=0.001
					P4-1=0.005
					P3-2=0.037
d-dimer ng/ml	490.0 (350.6-719.0)	415.0 (287.5-574.0)	489.0 (346.75-694.0)	418.0 (283.75-597.25)	0.001
					P2-1=0.005
					P4-1=0.006
					P3-2=0.02
CPK (U/l)	199.0 (147.0-374.0)	183.0 (102-268.0)	196.5 (158.25-364.0)	183.2 (102.0-284.0)	P4-3=0.021
					0.001
					P2-1=0.003
					P4-1=0.005
CPK -MB (U/l)	22.6 (17.3-48.1)	17.8 (14.1-24.4)	23.65 (16.92-45.75)	18.25 (14.78-29.55)	P3-2=0.003
					P4-3=0.005
					0.001
					P2-1=0.001
Platelets 109/l	237.0 (201.0-272.0)	231.0 (194.0-272.0)	231.5 (195.5-271.0)	230.5 (193.0-272.0)	P4-1=0.001
					P3-2=0.001
					P4-2=0.002
					0.466
CRP mg/l	12.45 (4.8-19.3)	9.8 (4.79-28.3)	10.2 (4.9-21.7)	6.8 (3.5-11.0)	0.001
					P2-1=0.001
					P3-2<0.001
					P4-2=0.001
Fibrinogen g/l	3.32 (2.75-4.18)	3.10 (2.5-3.73)	3.22 (2.71-4.12)	3.18 (2.6-3.8)	0.039
					P2-1=0.039
					0.001
					P2-1=0.003
APTT	31.3 (26.76-34.7)	28.0 (24.8-33.0)	31.2 (26.55-34.33)	29.0 (25.3-33.73)	P3-2=0.026
					0.055
					0.102
					0.009
Creatinine mkmol/l	83.5 (72-103)	86.0 (72-101.0)	79.85 (69.93-95.2)	88.0 (74.0-103.0)	P2-1=0.021
					0.132
					0.394
					0.862
ALT U/l	27.4 (18.99-37.2)	22.27 (17.0-34.15)	25.05 (17.21-34.0)	25.65 (18.0-38.0)	0.802
					0.783
					0.078
					0.773
AST U/l	25.00 (18.3-39.0)	21.9 (17.0-32.0)	25.45 (18.5-40.5)	23.04 (17.27-35.0)	0.234***
					0.590
					0.658
Leucocytes 109/l	8.4 (6.5-10.9)	7.87 (6.5-9.9)	8.01 (6.37-9.93)	8.3 (6.73-10.86)	
Hemoglobin (g/l)	141.0 (128.0-152.0)	142.0 (132.0-153.0)	140.0 (128.0-153.5)	143.0 (132.0-153.0)	
INR	1.0 (0.91-1.1)	0.99 (0.92-1.08)	1.0 (0.9-1.13)	1.0 (0.93-1.1)	
Triglycerides mmol/l	1.6 (1.12-2.2)	1.7 (1.2-2.45)	1.60 (1.11-2.40)	1.60 (1.12-2.34)	
HDL mmol/l	0.98 (0.88-1.2)	1.02 (0.9-1.24)	1.0 (0.88-1.25)	1.02 (0.9-1.24)	
Glucose mmol/l	6.18 (5.44-8.51)	6.1 (5.4-7.38)	6.35 (5.42-8.8)	6.01 (5.4-7.37)	
Urea mmol/l	5.9 (4.8-7.5)	5.8 (4.8-7.3)	5.8 (4.7-6.88)	5.8 (4.79-7.3)	
Neutrophils %	65.69 ± 11.1	64.35 ± 10.28	66.09 ± 11.06	65.96 ± 10.22	
Lymphocytes %	24.4 (19.4-33.3)	25.8 (20.7-31.6)	25.0 (17.55-32.05)	24.25 (19.68-31.6)	
LDL mmol/l	2.85 (2.15-3.4)	2.74 (2.2-3.46)	3.0 (2.22-3.49)	2.7 (2.17-3.48)	

Note. *Kruskal-Wallis test; **Pearson chi-square; ***Fisher F-test
AG — arterial hypertension, DM — diabetes mellitus; CRP — C-reactive protein; LVEF — left ventricular ejection fraction, CPK — creatine phosphokinase; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase, APTT — activated partial thromboplastin time, INR — International Normalized Ratio

Таблица 7. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ИМ

Предикторы	Нескорректированный показатель		Скорректированный показатель	
	OR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Фракция выброса ЛЖ, %	0,945; 0,93 –0,960	<0,001*	0,954; 0,938–0,969	<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	1,154; 1,099–1,212	<0,001*	1,114; 1,059–1,174	<0,001*
СРБ, г/л	1,015; 1,009–1,021	<0,001*	1,014; 1,008–1,019	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	1,158; 1,009–1,328	0,036*	1,199; 1,034–1,392	0,017*
ЛПВП, ммоль/л	0,599; 0,401–0,896	0,013*	0,638; 0,411–0,989	0,045*
Перенесенная КВИ	1,742; 1,305–2,326	<0,001*	1,621; 1,189–2,212	0,002*

Примечание. * — влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05); OR — отношение шансов; AOR — скорректированный показатель отношения шансов. СРБ — С-реактивный белок; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; КВИ — коронавирусная инфекция

Table 7. Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of detecting MI

Rate	Unadjusted indicator		Adjusted indicator	
	OR; 95 % CI	p	AOR; 95 % CI	p
LV ejection fraction, %	0.945; 0.93 –0.960	<0.001*	0.954; 0.938–0.969	<0.001*
Glucose, mmol/l	1.154; 1.099–1.212	<0.001*	1.114; 1.059–1.174	<0.001*
CRP, g/l	1.015; 1.009–1.021	<0.001*	1.014; 1.008–1.019	<0.001*
LDL, mmol/l	1.158; 1.009–1.328	0.036*	1.199; 1.034–1.392	0.017*
HDL, mmol/l	0.599; 0.401–0.896	0.013*	0.638; 0.411–0.989	0.045*
COVID-19	1.742; 1.305–2.326	<0.001*	1.621; 1.189–2.212	0.002*

Note. * — the influence of the predictor is statistically significant (p < 0,05); OR — odds ratio; AOR — adjusted odds ratio. CRP — C-reactive protein; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins. COVID-19 — new coronavirus infection

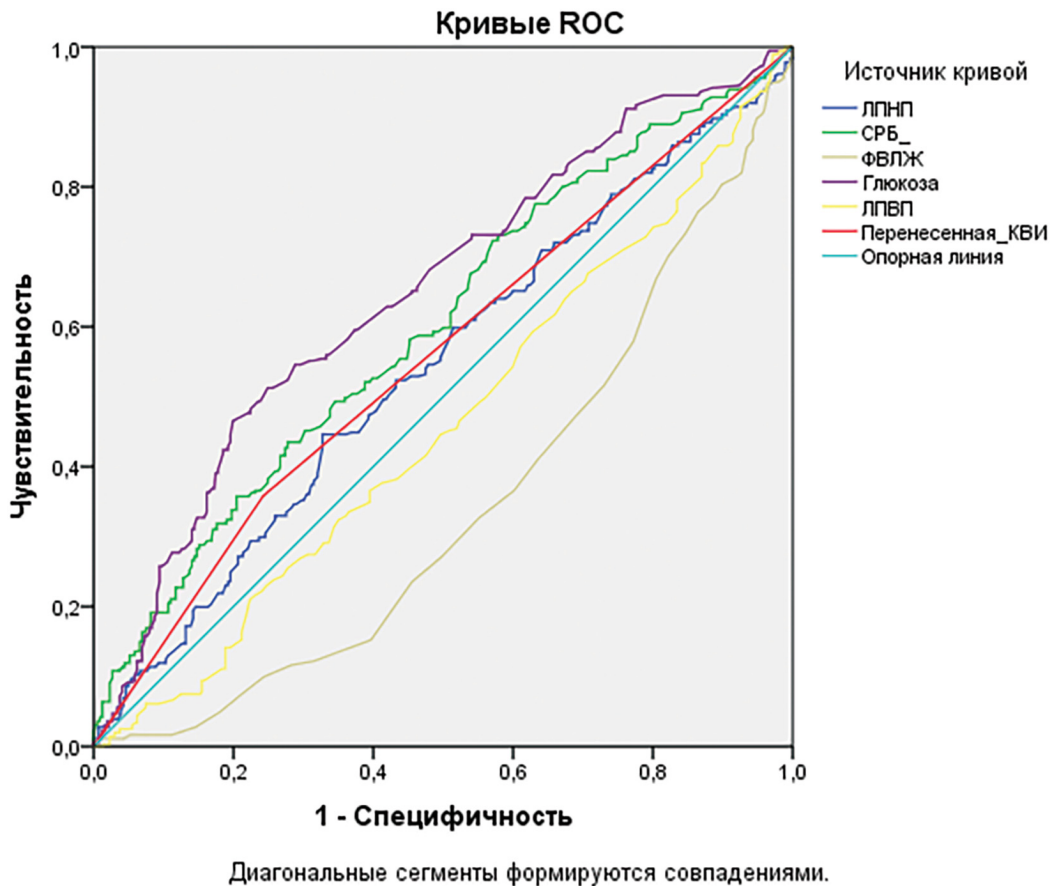


Рисунок 2. Оценка вероятности развития ИМ с помощью ROC-анализа

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; КВИ — коронавирусная инфекция

Figure 2. Estimation of the probability of developing MI using ROC analysis

Note. CRP — C-reactive protein; LVEF — left ventricular ejection fraction; LDL — low-density lipoproteins; COVID-19 — coronavirus infection

Известно, что рестеноз стента остается проблемой для пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда, а факторы риска рестеноза до сих пор до конца не изучены. После имплантации стента, рестеноз развивается в основном в течение первых трех месяцев [9]. Рестеноз происходит за счет гиперплазии интимы в стенте, которая приводит к ишемии миокарда. С введением коронарных стентов с лекарственным покрытием, вероятность рестеноза и, следовательно, повторных вмешательств существенно снизилась. Распространенность рестеноза после имплантации стента голометаллических коронарных стентов составляет приблизительно 20-35 %, напротив, использование стентов с лекарственным покрытием привело к дальнейшему уменьшению появления рестеноза до 5 %-10 % [2].

Сравнительный анализ результатов проведенного нами исследования с данными других аналогичных исследований показал их сопоставимость. Так, ретроспективное исследование, проведенное в южном Китае по оценке частоты и факторов риска рестеноза коронарных артерий, включило 341 пациента с острым коронарным синдромом, которым предварительно был имплантирован как минимум один стент. Наблюдение проводилось в течение 3 лет. Оказалось, что у 18,2 % пациентов на протяжении всего периода мониторинга был установлен рестеноз внутри стента, который мог формироваться, в среднем, за период 32 месяца; частота рестеноза для левой коронарной артерии, левой передней нисходящей коронарной артерии, левой огибающей коронарной артерии и правой коронарной артерии составила 6,7 %, 20,9 %, 19,4 % и 14,4 % соответственно; фракция выброса левого желудочка, количество стентов, тип стента, антиагрегантная терапия вносили значительный вклад в развитие рестеноза коронарных артерий. Многомерный логистический анализ показал, что фракция выброса левого желудочка и количество стентов значимо коррелировали с частотой рестеноза коронарных артерий [10]. В нашем исследовании в обеих группах исследования преобладал очень поздний рестеноз стента, его удельный вес составлял более 50 %, около трети пациентов имели поздний рестеноз, и только около 10 % пациентов имели подострый рестеноз стента, статистически значимых различий в группах исследования найдено не было. В нашем исследовании преобладающей локализацией стента явилась так же ПМЖВ левой коронарной артерии, однако на втором месте находилась ПКА, за ней следовала ОВ левой коронарной артерии. В трети случаев наблюдалось множественное поражение коронарных сосудов. Результаты нашего исследования аналогичным образом свидетельствуют о наличии обратной статистически значимой взаимосвязи ФВ ЛЖ и ЛПВП с риском развития инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей реваскуляризацией.

Проведенные исследования показывают, что пациенты с предшествующей реваскуляризацией миокарда, перенесшие коронавирусную инфекцию, имеют более высокий риск развития тяжелых осложнений [10, 11].

Так, польские ученые в своем исследовании пришли к выводу, что тромбоз стента чаще встречается у пациентов с перенесенной КВИ с множественными сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, хронической болезнью почек) и у пациентов со сложным атеросклеротическим поражениями, диффузными и бифуркационными поражениями мелких артерий, требующими установки более одного стента [11]. В период SARS-CoV-2 инфекции цитокиновый шторм возникает через 5-10 дней после появления симптомов, что приводит к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и коагуляционному каскаду. Наличие стента в коронарной артерии следует рассматривать как локальный фактор стаза, который завершает триаду Вирхова [11].

По результатам исследования Giustino G и соавт., (2020), которое включало 305 пациентов с предшествовавшей реваскуляризацией, перенесших коронавирусную инфекцию, острый коронарный синдром наблюдался у 190 пациентов (62,3 %). По сравнению с пациентами без ишемического повреждения миокарда у пациентов с ОКС, наблюдались более высокие уровни провоспалительных биомаркеров и высокая распространенность таких эхокардиографических показателей, как нарушения движения стенки левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка и перикардиальный выпот [12].

Тяжелое течение коронавирусной инфекции характеризуется повышением биохимических показателей, отвечающих за воспалительные реакции (ферритин, С-реактивный протеин), тромбообразование (D-димер, фибриноген, удлинение протромбинового времени (ПВ), повреждение мышечной ткани миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа). Так, ферритин в сыроворотке крови важен для иммунного ответа; он повышается при тяжелых случаях COVID-19. Высокий уровень ферритина может вызвать цитокиновый шторм, оказывая прямое иммунодепрессивное и провоспалительное действие [13].

Согласно современным рекомендациям, определение высокочувствительного тропонина I является обязательным в диагностике ишемического сердечного повреждения, поскольку тропонин I представляет собой белок сердечной мышцы [14]. Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о статистически значимых различиях в уровне тропонина ($p < 0,001$) в группах исследования после их деления в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции как в основной, так и в контрольной группах, тогда как при сравнении основной и контрольной групп без учета перенесенной КВИ таких различий не было найдено. В исследовании, проведенном на выборке из пациентов с текущим COVID-19 в пяти больницах Нью-Йорка повышение концентрации сердечного тропонина было установлено у 36 % пациентов. Уровень тропонина I в диапазоне 30-90 нг/л соответствовал скорректированному отношению рисков (HR) 1,76 (95 % ДИ: 1,37-2,24), а концентрация тропонина >90 нг/л приводила к росту скорректированного HR до 3,03 (ДИ: 2,42-3,80) [15]. Однако некоторые авторы

объясняют повышение уровня тропонина I при COVID-19 не ишемическим повреждением, а воспалительными изменениями в миокарде [16].

После перенесенной COVID-19 частым осложнением является высокий протромботический статус, что способствует возникновению тромбозов, инфарктов или инсультов [14]. Повышенный уровень D-димера наблюдается при тромбозах, тромбоэмболиях, сердечной недостаточности, коронавирусной инфекции и т.д. Высокая концентрация этого лабораторного показателя является предиктором летального исхода [17]. Начальная коагулопатия у пациентов с COVID-19 проявляется повышенным содержанием D-димеров. В отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдается удлинение протромбинового времени и АЧТВ, повышение уровня тромбоцитов и фибриногена [17]. Оценка прогрессирования COVID-19 осуществляется, в том числе, путем регулярного мониторинга лабораторных показателей, включая D-димер и фибриноген [17]. В отношении результатов нашего исследования, необходимо отметить, что статистически значимые различия в уровне D-димера были найдены только при делении групп исследования на подгруппы в зависимости от перенесенной КВИ, тогда как сравнение показателя в основной и контрольной группах не показало таковых различий.

C-реактивный белок повышается в дебюте COVID-19 [14,18]. Между концентрацией C-реактивного белка и неблагоприятными исходами по результатам исследований наблюдается прямая зависимость [18]. Пациенты с коронавирусной инфекцией с высоким уровнем D-димера и C-реактивного белка имеют наибольший риск неблагоприятных исходов [19]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными: различия в уровне C-реактивного белка в группах исследования оставались статистически значимыми в зависимости как от наличия рестеноза стента в сравнении с пациентами с повторной реваскуляризацией миокарда без рестеноза, так и в зависимости от перенесенного COVID-19.

Причинами повышения печеночных трансаминаз при воспалительных процессах являются нарушение проницаемости мембраны клеток, у пациентов с COVID-19 можно было наблюдать инфильтрацию лимфоцитов печени, центрилобулярную синусоидальную дилатацию и очаговый некроз, а SARS-CoV-2 мог напрямую связываться с холангиоцитами, экспрессирующими ACE2 [20, 21]. Также повреждение печени может быть лекарственно индуцированным [22]. ИЛ-6 является мощным цитокином, который служит для передачи воспалительных сигналов. Продукция ИЛ-6 может происходить из иммунных клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток и гепатоцитов, что обуславливает острую фазу повреждения печени [23]. Повышение активности АСТ и АЛТ связаны с тяжелым течением и худшим прогнозом, риском летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, систематический обзор с метаанализом (Wang Y et al., 2021), включивший 1370 пациентов с COVID-19, показал значительную взаимосвязь между повышенными

уровнями АСТ и повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19 (SMD = 0,75, 95% ДИ: 0,33–1,17, $p < 0,001$). Такая же зависимость была найдена для АЛТ (SMD = 0,35, 95% CI: 0,13–0,57, $P = 0,002$) [24]. Результаты проведенного нами исследования демонстрируют статистически значимые различия в уровне печеночных трансаминаз при делении групп исследования на подгруппы в зависимости от перенесенной КВИ.

Результаты систематического обзора с метаанализом, проведенного китайскими учеными в 2023 году, свидетельствовали о повышенном уровне провоспалительных биомаркеров (СРБ, ЛДГ, D-димер, интерлейкин-6, лейкоциты) на протяжении шести месяцев после перенесенного COVID-19 [25], что может объяснить результаты, полученные в проведенном нами исследовании среди пациентов, перенесших КВИ. В исследовании, проведенном испанскими учеными, изучающем пациентов с реваскуляризацией миокарда (стентированием), перенесших COVID-19, были описаны случаи тромбоза стента, связанные с гиперкоагуляцией на фоне вируса COVID-19. В данном исследовании наблюдались повышение показателей D-димера (более 500 mg/l у 100 % пациентов), повышение С-реактивного белка (более 5 mg/l у 100 % пациентов), повышение ферритина (более 400 ng/ml у 75 % пациентов), лимфоцитопения (у 50 % пациентов), повышение тропонина у 100 % пациентов, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации у 75 % пациентов [26].

Группа американских ученых исследовали 5700 пациентов, поступивших в инфекционные отделения с COVID-19. Отмечались следующие изменения в лабораторных анализах пациентов: лимфопения (60 % пациентов), повышение показателя D-димера (56 %), ферритина (76 %), C-реактивного белка (79 %), лактатдегидрогеназы (70 %) [27]. В исследовании из больницы Уханя (Китай) у 187 пациентов наблюдался лейкоцитоз, увеличение нейтрофилов и снижение лимфоцитов с высокими уровнями тропонина Т [28].

Результаты нашей работы при сравнении лабораторных показателей в группах исследования свидетельствовали о статистически значимых различиях в отношении показателей C-реактивного белка и антител IgG к коронавирусу, что, вероятно, связано с большим удельным весом пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в основной группе, даже в отдаленном периоде. Значительный интерес вызывает тот факт, что после деления групп исследования по признаку наличия коронавирусной инфекции в анамнезе статистически значимо более высокие значения были найдены не только для показателя C-реактивного протеина, но также для тропонина, КФК, КФК МВ, D-димера и АЧТВ для лиц, перенесших КВИ. Результаты множественного регрессионного анализа свидетельствуют о наличии статистически значимой положительной взаимосвязи между вероятностью развития инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей реваскуляризацией и такими лабораторными показателями, как СРБ, глюкоза крови, ЛПНП, перенесенная КВИ.

Выводы

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о наличии статистически значимой положительной ассоциации между вероятностью развития инфаркта миокарда и перенесенной коронавирусной инфекцией, повышением уровней С-реактивного белка, ЛПНП и глюкозы в крови, а также снижением ФВ ЛЖ и ЛПВП. Эти данные позволяют судить о неблагоприятной роли перенесенной коронавирусной инфекции в процессе формирования рестеноза стента коронарных артерий.

Вклад авторов:

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

Батенова Г.Б.: разработка дизайна исследования; организация набора материала, создание базы пациентов, написание текста рукописи и представление результатов

Дедов Е.И.: организация набора материала, редактирование текста рукописи

Орехов А.Ю.: разработка дизайна исследования, статистическая обработка, редактирование текста рукописи

Дюсупов А.А.: организация набора материала, редактирование текста рукописи

Ыгиева Д.Г.: создание базы пациентов, статистическая обработка

Пивин М.Р.: создание базы пациентов, обзор научной литературы

Манатова А.М.: создание базы пациентов, обзор научной литературы, редактирование рукописи

Пивина Л.М.: научная консультация, редактирование рукописи, обзор научной литературы

Author Contribution:

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

Batenova G.B.: development of study design; organization of data collection, creation of a patient database, writing the manuscript and presentation of results

Dedov E.I.: organization of data collection, editing the manuscript

Orekhov A.Yu.: development of study design, statistical processing, editing the manuscript

Dyusupov A.A.: organization of data collection, editing the manuscript

Ygyieva D.G.: creation of a patient database, statistical processing

Pivin M.R.: creation of a patient database, review of scientific literature

Manatova A.M.: creation of a patient database, review of scientific literature, editing the manuscript

Pivina L.M.: scientific consultation, editing the manuscript, review of scientific literature

Список литературы/ References:

1. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Дундуа Д.П. и др. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики. Архивъ внутренней медицины. 2011; (1): 35-43. Babunashvili A.M., Ivanov V.A., Dundua D.P., et al. Treatment of coronary atherosclerosis: the effect of mass use of stents on the immediate and remote results of coronary angioplasty. Archives of Internal Medicine. 2011; (1): 35-43 [In Russian].
2. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. J Geriatr Cardiol. 2018; 15(2): 173-184. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007.
3. Абдрахманова А.И., Цибульский Н.А., Амиров Н.Б. и др. Безболевого ишемия миокарда у пациентов после проведенного чрескожного коронарного вмешательства. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 165-174. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-165-174
4. Abdrakhmanova A.I., Tsiibulkin N.A., Amirov N.B., et al. Painless myocardial ischemia in patients after percutaneous coronary intervention. Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 165-174 [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-165-174
5. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 2015;36(47):3320-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511
6. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. J Pers Med. 2018;8(4):33. doi: 10.3390/jpm8040033.
7. Sun J., Yu H., Liu H., et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. J Clin Lab Anal. 2020;34(3):e23108. doi: 10.1002/jcla.23108.
8. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? J Cell Mol Med. 2019;23(1):39-46. doi: 10.1111/jcmm.13936.
9. Semenova Y., Pivina L., Khismetova Z., et al. Anticipating the Need for Healthcare Resources Following the Escalation of the COVID-19 Outbreak in the Republic of Kazakhstan. J Prev Med Public Health. 2020;53(6):387-396. doi: 10.3961/jpmph.20.395.
10. Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции. Вестник экстренной медицины, 2017; 3: 109-112. Alimov D.A., Zhalalov B.Z., Ganiev U.Sh. Stent restenosis from the point of view of endothelial dysfunction. Bulletin of Emergency Medicine, 2017; 3: 109-112 [In Russian].
11. Li M., Hou J., Gu X., et al. Incidence and risk factors of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients from southern China. Eur J Med Res. 2022;27(1):12. doi: 10.1186/s40001-022-00640-z.
12. Skorupski W.J., Grygier M., Lesiak M., et al. Coronary Stent Thrombosis in COVID-19 Patients: A Systematic Review of Cases Reported Worldwide. Viruses. 2022;14(2):260. doi: 10.3390/v14020260.
13. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2043-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
14. O'Shea P.M., Lee G.R., Griffin T.P., et al. COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. Ir J Med Sci. 2020;189(4):1147-1152. doi: 10.1007/s11845-020-02252-0.
15. Neumann J.T., Twerenbold R., Weimann J., et al. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in the Population. JAMA. 2024;331(22):1898-1909. doi: 10.1001/jama.2024.5596.
16. Lala A., Johnson K.W., Russak A.J., et al. 2020. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with

- COVID-19 infection. *Journal of the American College of Cardiology*. 76(5):533-546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
16. Gupta A.K., Jneid H., Addison D., et al. 2020. Current perspectives on coronavirus disease 2019 and cardiovascular disease: A white paper by the JAHA editors. *Journal of the American Heart Association*, 9:e017013 doi: 10.1161/JAHA.120.017013.
 17. Eljilany I., Elzouki A.N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:455-462.
 18. Pepys M.B. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2280-2283. doi: 10.1093/eurheartj/ehab169.
 19. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2270-2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
 20. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73:239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
 21. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020. 33:1007-14. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
 22. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 23. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457. doi: 10.1038/ni.3153.
 24. Wang Y., Shi L., Wang Y., et al. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients. *Am J Emerg Med*. 2021;40:208-209. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.063.
 25. Yong S.J., Halim A., Halim M., et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol*. 2023;33(2):e2424. doi: 10.1002/rmv.2424.
 26. Prieto-Lobato A., Ramos-Martínez R., Vallejo-Calcerrada N., et al. A Case Series of Stent Thrombosis During the COVID-19 Pandemic. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1291-1296. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.05.024.
 27. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 28. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

Информация об авторах

Батенова Гульнара Баяхметовна — ассистент кафедры неотложной медицины НАО «Медицинский университет Семей», кардиолог, Семей, Казахстан, e-mail: gulnara_batenova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Дедов Евгений Иванович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, ревматолог, Москва, e-mail: dedov-e-i@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Орехов Андрей Юрьевич — ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», кардиолог, Семей, Казахстан, e-mail: andrey.orekhov@smu.edu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Дюсупов Алтай Ахметкалиевич — д.м.н., профессор, ректор НАО «Медицинский университет Семей», сосудистый хирург, Семей, Казахстан, e-mail: altay.dyusupov@smu.edu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Ыгиева Диана Габдыгалиевна — ассистент кафедры неотложной медицины НАО «Медицинский университет Семей», терапевт, Семей, Казахстан, e-mail: diana-dikosha@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Пивин Максим Русланович — резидент НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан, e-mail: pivin97@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>.

Манатова Альмира Манатовна — главный научный сотрудник Национальный научный онкологический центр, врач педиатр, Астана, Казахстан, e-mail: almira.baltakaeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Пивина Людмила Михайловна  — к.м.н., профессор кафедры неотложной медицины НАО «Медицинский университет Семей», врач-терапевт, Семей, Казахстан, e-mail: semskluda@rambler.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Author information

Gulnara B. Batenova — assistant of the Department of Emergency Medicine Semey Medical University, Semey, Kazakhstan, cardiologist, e-mail: gulnara_batenova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Evgeniy I. Dedov — professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, rheumatologist, Moscow, e-mail: dedov-e-i@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Andrey Yu. Orekhov — MD, PhD, assistant of the Department of Therapy of the Semey Medical University, cardiologist, Semey, Kazakhstan, e-mail: andrey.orekhov@smu.edu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Altay A. Dyusupov — MD, PhD, professor, Rector of Semey Medical University, angiologist, Semey, Kazakhstan, e-mail: altay.dyusupov@smu.edu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Diana G. Ygiyeva — assistant of the Department of Emergency Medicine of Semey Medical University, therapist, Semey, Kazakhstan, e-mail: diana-dikosha@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Maxim R. Pivin — resident of Semey Medical University, Semey, Kazakhstan, e-mail: pivin97@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>.

Almira M. Manatova — PhD, chief Researcher of National Scientific Oncology Center, pediatrician, Astana, Kazakhstan, e-mail: almira.baltakaeva@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6460-5606>

Lyudmila M. Pivina  — MD, PhD, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Semey Medical University, therapist, Semey, Kazakhstan, e-mail: semskluda@rambler.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author:



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67

УДК 616.126-002.1-022.6-036-07-085

EDN: ROWZXY



Е.О. Котова^{1,2,3}, Ж.Д. Кобалава^{1,2}, А.С. Писарюк^{1,2},
А.В. Лохонина^{1,4}, А.Ю. Моисеева¹, Э.А. Домонова³,
Ю.И. Бабухина⁵, П.В. Кахкцян⁵, Т.Х. Фатхудинов^{1,4}

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² — Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (филиал) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ — Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ — Лаборатория роста и развития НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

⁵ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И МУЛЬТИПЛЕКСНЫМ ПОДХОДОМ К ОЦЕНКЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Е.О. Kotova^{1,2,3}, Zh.D. Kobalava^{1,2}, A.S. Pisaryuk^{1,2},
A.V. Lokhonina^{1,4}, A.Y. Moiseeva¹, E.A. Domonova³,
J.I. Babukhina⁵, P.V. Kakhktsyan⁵, T.Kh. Fatkhudinov^{1,4}

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² — University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov (branch) of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ — Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customer's Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

⁴ — Laboratory of Growth and Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBI Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁵ — Federal State Budget Institution «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation (A.N. Bakulev NMRCVS), Moscow, Russia

Clinical Case of a Patient with Acute Tricuspid Valve Infective Endocarditis and A Multiplex Approach to Evaluation of The Complication Risk

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) отличается трудностью диагностики, лечения и оценки риска неблагоприятного прогноза. На сегодняшний день отсутствуют одобренные для применения шкалы и калькуляторы риска осложнений и летального исхода, помогающие практикующему врачу принимать решения, особенно у пациентов с изолированным правосторонним ИЭ. Для правостороннего ИЭ сроки выполнения успешного хирургического лечения остаются неопределенными. Ранее разработанные калькуляторы риска (итальянский калькулятор Rizzi и французский Hubert) плохо валидированы на широкой популяции пациентов с ИЭ, в особенности для правостороннего ИЭ. Одним из обязательных параметров калькуляторов является определение этиологической принадлежности. Однако при отрицательных результатах микробиологических исследований, достигающих 56–83 %, данный параметр становится неинформативным. Более того существующие инструменты оценки риска не учитывают активность заболевания (в том числе лабораторную), которая интуитивно для каждого врача является важным ориентиром в принятии решений. На данный момент есть большая потребность во внедрении молекулярно-биологических методов для улучшения качества этиологической диагностики и в углубленном изучении возможных биомаркеров от простых (нейтрофиль-

но/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуно-воспалительный индексы) до более сложных (нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитокиновый профиль).

Представлено клиническое наблюдение молодого пациента с острым ИЭ трикуспидального клапана с гигантской вегетацией (28 мм), осложненным тяжелой клапанной недостаточностью без признаков сердечной недостаточности, с рецидивирующим эмболическим синдромом в системе легочной артерии с формированием легочной гипертензии, определяющих показания для кардиохирургического лечения. Этиологическая принадлежность ИЭ к *Staphylococcus aureus* установлена только при ПЦР-исследовании. Неотложные сроки вмешательства определены на основании повышения новых маркеров — нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 20,0$, системный иммуновоспалительный индекс $\geq 2314,0$ и нейтрофильные внеклеточные ловушки $\geq 14,2$, свидетельствующих о крайне высоком риске летального исхода. Фундаментальное патогистологическое исследование тканевого материала выявило малое содержание неповрежденных провоспалительных макрофагов CD86+, вероятно связанное с их избыточным разрушением и бесконтрольным выходом обильного количества провоспалительных цитокинов, приведших к быстрому и тяжелому поражению трикуспидального клапана. Таким образом современное ведение пациентов с ИЭ должно быть мультиплексным с применением актуальных методов этиологической и визуализирующей диагностики, и направленным на раннее выявление пациентов неблагоприятного риска для своевременного дифференцированного подхода к консервативной или кардиохирургической тактике лечения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, прогноз, трикуспидальный клапан, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, нейтрофильные внеклеточные ловушки, ПЦР

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 27 от 18.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных.

Статья получена 28.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 30.11.2024 г.

Принята к публикации 11.12.2024 г.

Для цитирования: Котова Е.О., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И МУЛЬТИПЛЕКСНЫМ ПОДХОДОМ К ОЦЕНКЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 57-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67. EDN: ROWZXY

Abstract

Infective endocarditis (IE) is characterized by the difficulty of diagnosis, treatment and risk assessment of an unfavorable prognosis. Currently there are no approved scales and calculators for the risk of complications and death that help the practitioner make decisions, especially in patients with isolated right-sided IE. For right-sided IE, the timing of successful surgical treatment remains uncertain. Previously developed risk calculators (Italian Rizzi calculator and French Hubert) are poorly validated in a wide population of patients with IE, especially for right-sided IE. One of the required parameters of calculators is the determination of etiological affiliation. However, with negative results of microbiological studies reaching 56-83 %, this parameter becomes uninformative. Moreover, existing risk assessment tools do not take into account the activity of the disease (including laboratory activity), which intuitively is an important guideline for every doctor in decision-making. At the moment, there is a great need for the introduction of molecular biological methods to improve the quality of etiological diagnosis and in-depth study of possible biomarkers from simple (neutrophil/lymphocytic, platelet/lymphocytic and systemic immuno-inflammatory index) to more complex (neutrophil extracellular traps, cytokine profile).

We present a clinical case of a young patient with acute tricuspid valve IE with giant vegetation (28 mm), complicated by severe valvular insufficiency without signs of heart failure, recurrent embolic syndrome in the pulmonary artery system with the formation of pulmonary hypertension, determining indications for cardiac surgical treatment. The etiological affiliation of IE to *Staphylococcus aureus* was established only by PCR. The urgent timing of intervention was determined based on an increase in new markers — neutrophil/lymphocytic index ≥ 20.0 , systemic immuno-inflammatory index ≥ 2314.0 and neutrophil extracellular traps ≥ 14.2 , indicating an extremely high risk of death. A fundamental pathohistological study of the tissue material revealed a low content of intact CD86+ proinflammatory macrophages, probably associated with their excessive destruction and uncontrolled release of copious amounts of proinflammatory cytokines, which led to rapid and severe damage to the tricuspid valve. Thus, modern management of patients with IE should be multiplex using current methods of etiological and imaging diagnostics, and aimed at early detection of patients at adverse risk for a timely differentiated approach to conservative or cardiac surgical treatment tactics.

Key words: infective endocarditis, prognosis, tricuspid valve, neutrophil-lymphocyte index, neutrophil extracellular traps, PCR

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 22-75-10012) using human biomaterial collected and stored within the framework of the scientific program. Equipment for collecting, storing and transporting human biomaterial, equipment for examining patients was purchased using funds from the RUDN University Strategic Academic Leadership Program

Conformity with the principles of ethics

The study was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice, the principles of the Declaration of Helsinki, and approved by the local ethics committee of the Medical Institute of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (protocol No. 27 dated 03/18/2021). All patients signed informed consent for the collection of anonymized medical data.

Article received on 28.10.2024

Reviewer approved 30.11.2024

Accepted for publication on 11.12.2024

For citation: Kotova E.O., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S. et al. Clinical Case of a Patient with Acute Tricuspid Valve Infective Endocarditis and A Multiplex Approach to Evaluation of The Complication Risk. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 57-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67. EDN: ROWZXY

ИЭ — инфекционный эндокардит, CD — Cluster of Differentiation, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТК — трикуспидальный клапан, НЛИ — нейтрофильно/лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс, СИВИ — системный иммуно-воспалительный индекс, ИМТ — индекс массы тела, ЧДД — частота дыхательных движений, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, КТ — компьютерная томография, ОПП — острое повреждение почек, С-РБ — С-реактивный белок, СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, ФВ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, MRSA — *methicillin resistant Staphylococcus aureus*, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, КОВИД-19 — коронавирусная инфекция 2019 года

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) отличается негативными трендами, связанными с ростом заболеваемости, в том числе за счет первичного ИЭ, и числа госпитализаций с утяжелением клинических форм, что определяет трудности диагностики и лечения, а также неблагоприятный прогноз [1-5]. Разнообразный этиологический спектр современного ИЭ характеризуется опасными тенденциями к росту стафилококкового и энтерококкового ИЭ [1-5]. Изолированный правосторонний ИЭ редко встречается у лиц, не употребляющих внутривенные психоактивные препараты и не имеющих имплантированных внутрисердечных устройств, и вызывает трудности определения входных ворот инфекции [1, 2, 6]. Идентификация возбудителя ИЭ при микробиологическом исследовании часто является затруднительной ввиду ограничений самого метода и раннего назначения антибактериальной терапии, влияющих на снижение концентрации возбудителя в крови, особенно при правостороннем ИЭ [1, 2, 7]. Перечисленное отрицательно сказывается на своевременном назначении этиотропной антибактериальной терапии. В связи с чем широко обсуждается модификация стандартного алгоритма этиологической диагностики ИЭ с внедрением дополнительных методов, таких как иммунохимических и молекулярно-биологических, среди которых последние представляют наиболее широкие возможности.

Ранняя оценка прогноза с определением групп пациентов высокого риска неблагоприятных событий, в первую очередь эмболий и госпитальной летальности, не является оптимальной. Несмотря на серию исследований по определению значимых предикторов неблагоприятных событий и разработку калькуляторов риска, таких как итальянский калькулятор Rizzi и французский Hubert, широкого практического применения они не нашли и лишь упоминаются в рекомендательных документах без предписания к применению в рутинной практике [1, 2, 8, 9]. Более того большая часть исследований выполнена у пациентов с левосторонним ИЭ, в то время как для правостороннего ИЭ имеются лишь отдельные локальные исследования [8, 10]. Данный аспект нашел отражение в национальных и европейских рекомендательных документах, в которых для левостороннего ИЭ определены и показания к операции, и оптимальные сроки вмешательства в зависимости от риска неблагоприятного исхода, а для правостороннего ИЭ отмечены лишь показания без четких сроков проведения хирургического лечения [1, 2]. В целом следует отметить, что

оценка риска осложнений в первую очередь учитывает демографические данные, наличие осложнений, этиологическую принадлежность и параметры эхокардиографии. При этом высокая частота отрицательного микробиологического исследования нивелирует значимость этиологического параметра, а также часто не учитывается активность заболевания (в том числе лабораторная), которая представляется важным ориентиром в принятии решений. Таким образом помимо улучшения качества этиологической диагностики актуальным является изучение разных биомаркеров, как простых с возможностью применения у «постели больного» (нейтрофильно/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуно-воспалительный индексы), так и более сложных (нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитокиновый профиль), которые расширяют возможности оценки прогноза и определения сроков хирургического вмешательства.

Представляется клиническое наблюдение пациента без вредных привычек с поражением трикуспидального клапана (ТК), в этиологической диагностике которого ключевую роль сыграло применение дополнительных молекулярно-биологических методов, а для ранней оценки высокого риска неблагоприятных событий — определение нейтрофильных внеклеточных ловушек и расчетных индексов воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ), системный иммуно-воспалительный индекс (СИВИ)). Также были выявлены уникальные патогистологические изменения, связанные с особенностями тканевых макрофагов, определившие грубое поражение клапанного аппарата.

Описание клинического наблюдения

Пациент О., 36 лет, без вредных привычек и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Заболел остро с повышением температуры тела до 40°C, сухим кашлем, болью в грудной клетке. Амбулаторно терапия цеффиксимом 400 мг/сут (6 дней) без эффекта (Рисунок 1). Госпитализирован с подозрением на пневмонию, диагностирован ИЭ ТК, осложненный двусторонней полисегментарной пневмонией с деструкцией. На фоне терапии (ванкомицин 2,0 г/сут + гентамицин 240 мг/сут, 6 дней) сохранялась лихорадка до 39,0°C, крупные размеры вегетаций и рецидивирующие эмболии в систему легочной артерии, в связи с чем переведен в кардиохирургический стационар.

При поступлении в кардиохирургический стационар состояние средней степени тяжести, индекс массы тела (ИМТ) 24,7 кг/м², отеков нет, сыпи нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в мин, дыхание жесткое, множественные звонкие влажные мелкопу-

зырчатые хрипы в обоих легких над всей поверхностью, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, систолический шум у основания мечевидного отростка, гепатоспленомегалия.

Пациент О., 36 лет, без вредных привычек. ИМТ-24,7 кг/м² (Вес 80 кг)

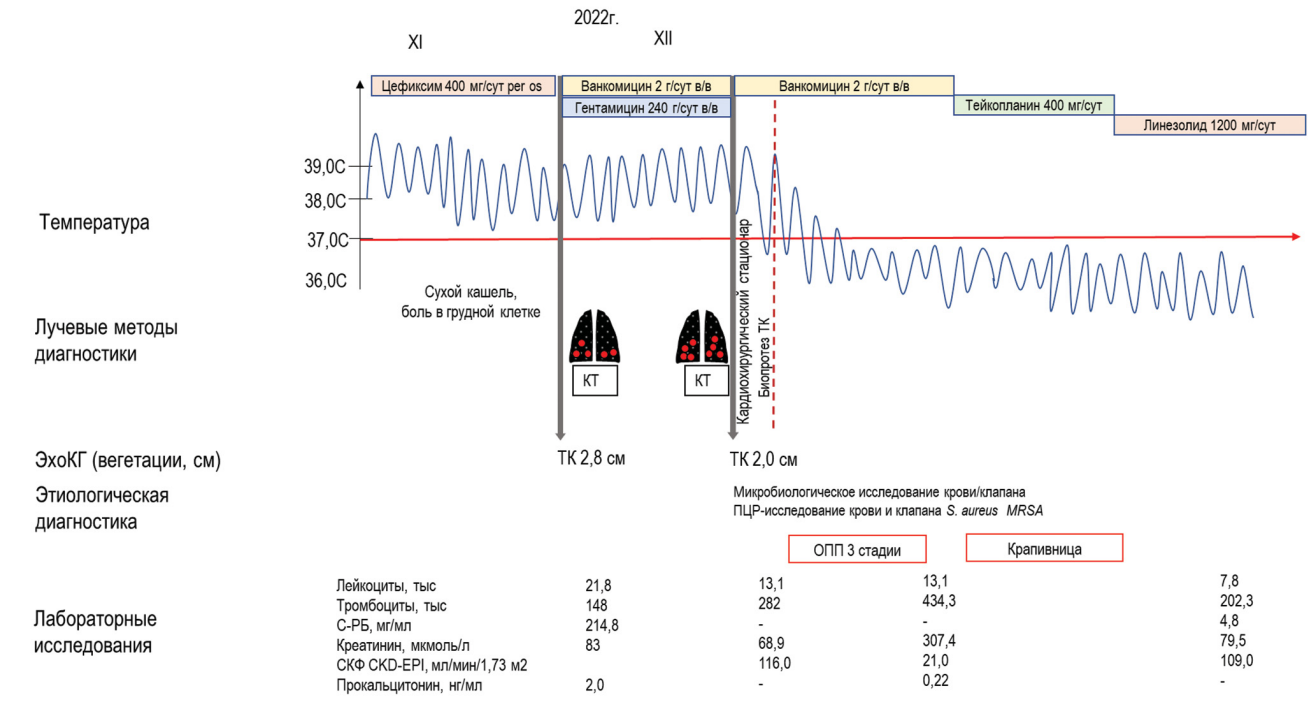


Рисунок 1. Схема истории болезни пациента О.
Примечания: ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ТК — трикуспидальный клапан, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ОПП — острое повреждение почек, С-РБ — С-реактивный белок, СКФ СКД-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI

Patient O., 36 years old, no bad habits. BMI-24.7 kg/m² (Weight 80 kg)

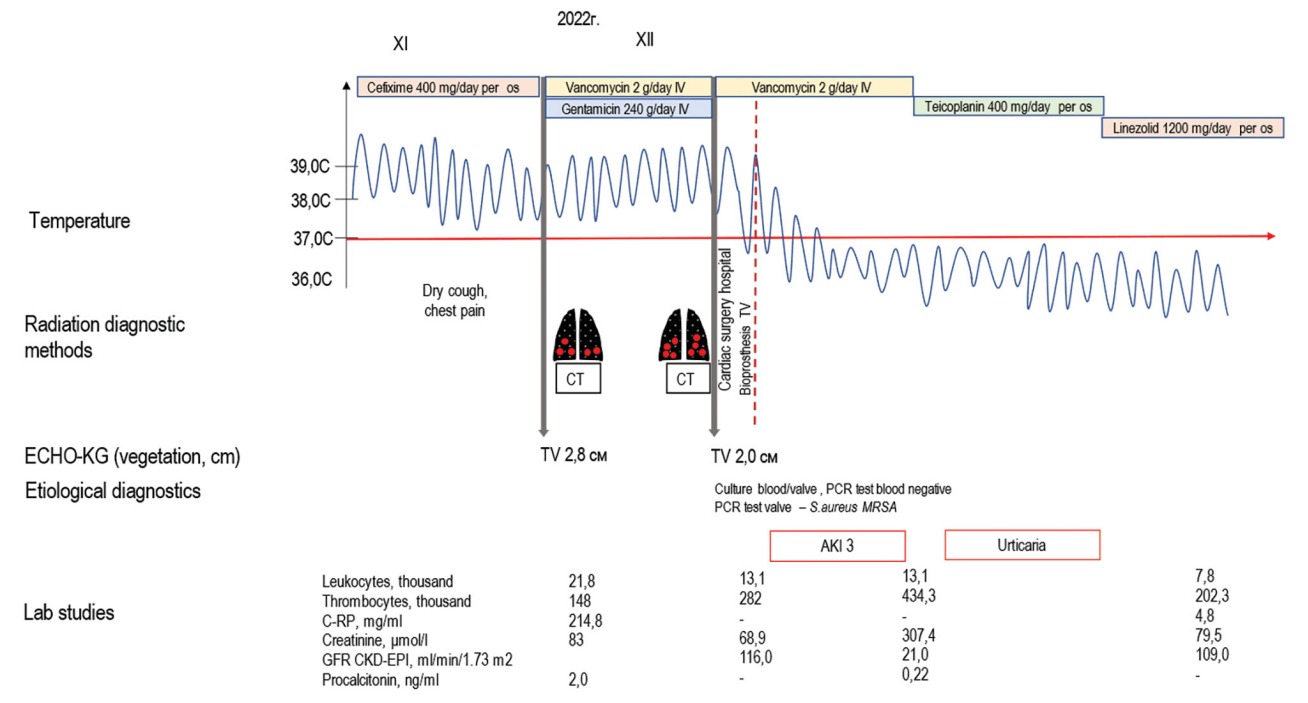


Figure 1. Patient O. Case history diagram
Notes: BMI — body mass index, CT — computed tomography, TV — tricuspid valve, PCR — polymerase chain reaction, AKI — acute kidney injury, C-RP — C-reactive protein, GFR CKD-EPI — glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI formula

В общем анализе крови исходно: лейкоциты $21,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $20,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,59 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 126 г/л, тромбоциты $157 \times 10^9/\text{л}$, **НЛИ 34,2**, **ТЛИ 266,1**, **СИВИ 5361,9**. В динамике: лейкоциты $13,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $10,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 120 г/л, тромбоциты $282 \times 10^9/\text{л}$, **НЛИ 6,4**, **ТЛИ 165,9**, **СИВИ 1808,1**.

В биохимическом анализе крови при поступлении: креатинин 68,9 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации ($\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$) 116 мл/мин, мочевины 4,3 ммоль/л, общий белок 57 г/л, С-реактивный белок (С-РБ) 214,8 мг/мл. В динамике через 7 дней: креатинин 307,4 мкмоль/л, $\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$ 21 мл/мин (расценено как острое повреждение почек 3 стадии с увеличением креатинина более, чем в 3 раза). В динамике через 14 дней: креатинин 79,5 мкмоль/л, $\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$ 109 мл/мин, С-РБ 4,8 мг/мл. Коагулограмма — без изменений. Общий анализ мочи: плотность 1015, микрогематурия (10–15 клеток).

Компьютерная томография органов грудной клетки (при поступлении): двусторонняя полисегментарная пневмония с увеличением объема поражения от

исходного, появлением очагов деструкции и выпота в плевральных полостях.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (до операции): фракция выброса левого желудочка (ФВ) 65 %, вегетации на септальной створке ТК до 2,8 см с трикуспидальной регургитацией 3 ст., систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 33 мм рт. ст.

Чреспищеводная ЭхоКГ (до операции): ФВ 57 %, левые отделы не расширены, правые отделы расширены, на створках ТК вегетации до 2,0 см, трикуспидальная регургитация 4 степени, СДЛА 45 мм рт. ст.

На 2-е сутки от момента госпитализации в кардиохирургический стационар пациенту выполнена операция протезирования ТК биологическим протезом Биолаб № 33 (Рисунок 1, 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений, однако потребовалась смена антибактериальной терапии в связи с развитием острого повреждения почек (ОПП) и аллергической реакции: ванкомицин 2,0 г/сут (19 дней, ОПП 3 стадии) → тейкопланин 400 мг/сут (4 дня, крапивница) → линезолид 1200 мг/сут (14 дней).

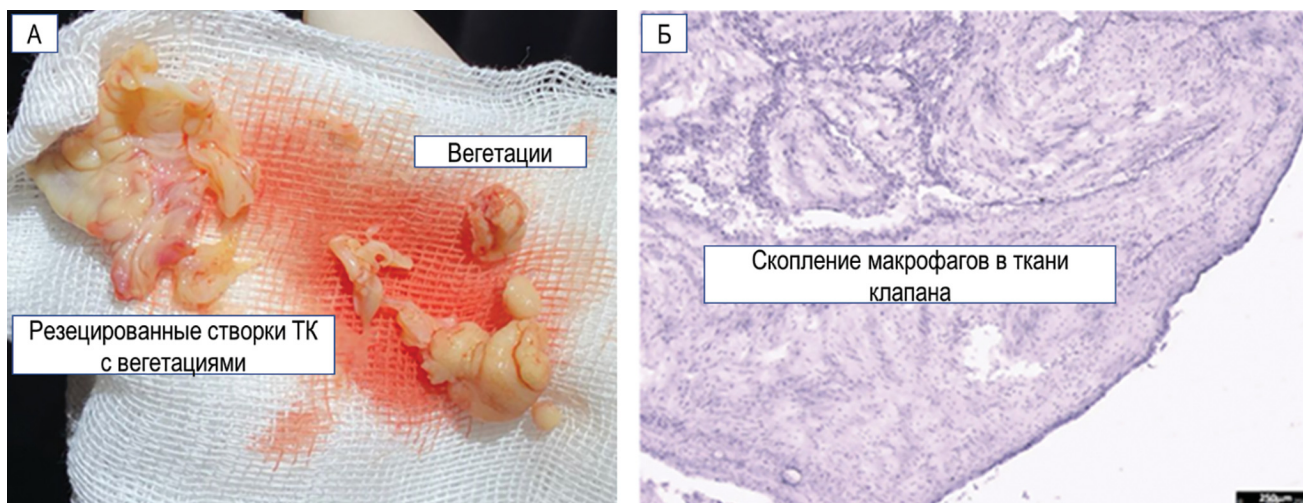


Рисунок 2. Ткань трикуспидального клапана (ТК): А — Операционный материал, Б — Срезы эндокарда, окрашенные гематоксилином. Масштабная линейка 250 мкм

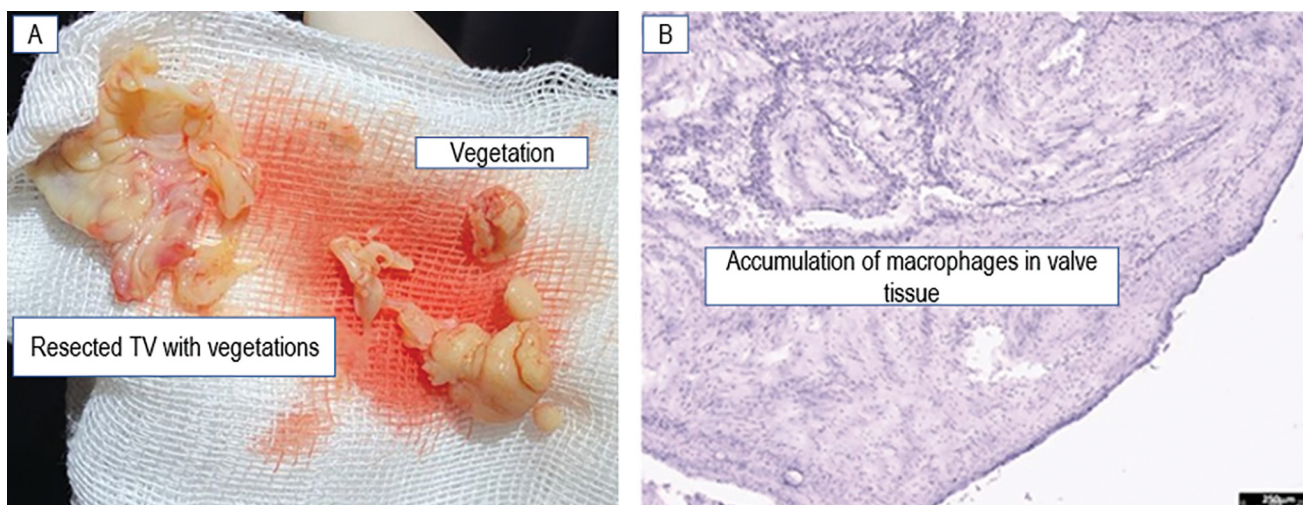


Figure 2. Tricuspid valve (TV) tissue: A — Surgical material, B — Endocardial sections stained with hematoxylin. Scale bar 250 μm

Трансторакальная ЭхоКГ (после операции): ФВ 60 %, удовлетворительная работа биопротеза ТК, СДЛА 30 мм рт.ст.

При микробиологическом исследовании образцов крови и тканей клапана — возбудитель не выявлен.

При ПЦР-исследовании крови и тканей ТК обнаружена ДНК *S. aureus* MRSA $5,4 \times 10^6$ копий/мл.

При патогистологическом исследовании тканей резецированного ТК: гнойное воспаление с формированием крупного тромба (вегетация), очаговый фиброз, скопление клеток макрофагов (Рисунок 2).

При иммуногистохимическом исследовании тканей резецированных клапанов на присутствие целых клеток макрофагов выявлено наличие CD 68+ (общий маркер макрофагов), в малом количестве — CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) и большом количестве — CD 206+ клеток (маркер противовоспалительного фенотипа макрофагов) (Рисунок 3).

Также при поступлении пациента мы исследовали уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) методом электронной микроскопии с изготовлением мазков крови по типу монослой, с последующим окрашиванием в красителе-фиксаторе Эозине метиленовом синем по Май-Грюнвальду и Азур-Эозине по Романовскому-Гимзе [11]. Уровень НВЛ (%) в мазке (доля трансформированных нейтрофилов в НВЛ) определяли по формуле $N_{НВЛ} (\%) = N_{НВЛ} / (N_{нейтрофил} + N_{эозинофил} + N_{базофил} + N_{НВЛ})$, где $N_{НВЛ}$ — количество нейтрофильных внеклеточных ловушек, $N_{нейтрофил}$ — количество нативных нейтрофилов, $N_{эозинофил}$ — количество нативных эозинофилов, $N_{базофил}$ — количество нативных базофилов [11]. Уровень НВЛ у пациента при поступлении составил 14,7 %, в динамике (через 7 дней) — 9,1 % (Рисунок 4).

На основании анамнеза, клинических данных, результатов лабораторного, инструментального исследований пациенту установлен окончательный клинический диагноз на первые сутки госпитализации:

Диагноз:

Основной: Острый ИЭ трикуспидального клапана, вызванный *S. aureus* MRSA. Тяжелая недостаточность ТК. Легочная гипертензия 1 ст. Операция протезирования ТК биологическим протезом Биолаб № 33.

Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс. ОПП ванкомицин-индуцированное 3 ст. Аллергическая реакции по типу крапивницы на тейкопланин.

Пациент выписан из стационара на 35-е сутки в удовлетворительном состоянии. При амбулаторном визите через 3 и 6 месяцев — состояние пациента стабильное, температура не повышалась, лабораторные анализы крови и мочи без патологических изменений, при трансторакальной ЭхоКГ функция протеза удовлетворительная, дополнительных наложений не визуализировано.

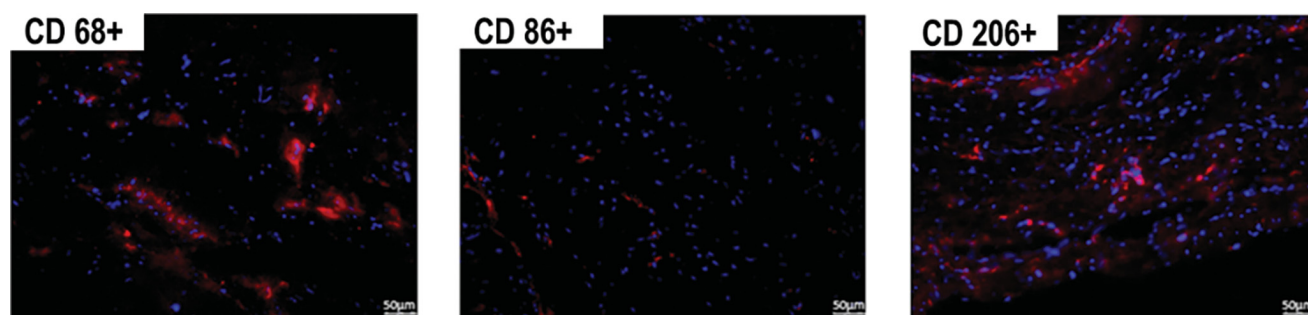


Рисунок 3. Иммуногистохимическое окрашивание эндокарда пациента с ИЭ ТК на выявление CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клеток

Примечание: Представлены Cluster of Differentiation (CD) 68+ (общий маркер макрофагов), в малом количестве CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) и большом количестве CD 206+ (маркер противовоспалительного фенотипа макрофагов) клетки. Масштабная линейка 50 мкм. Красное свечение — экспрессия маркеров CD 68+, CD 86+, CD 206+. Синее свечение — докраска ядер DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)

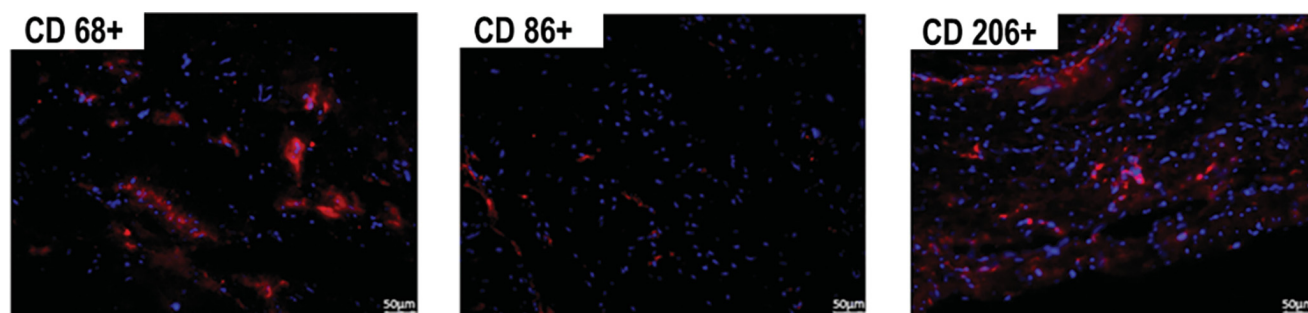


Figure 3. Immunohistochemical staining of the endocardium of a patient with IE of the TV to detect CD 68+, CD 86+ and CD 206+ cells

Note: Cluster of Differentiation (CD) 68+ (a common marker of macrophages), a small amount of CD 86+ (a marker of the pro-inflammatory phenotype of macrophages) and a large amount of CD 206+ (a marker of the anti-inflammatory phenotype of macrophages) cells are shown. Scale bar 50 μm. Red glow — expression of markers CD 68+, CD 86+, CD 206+. Blue glow — nuclei staining with DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)

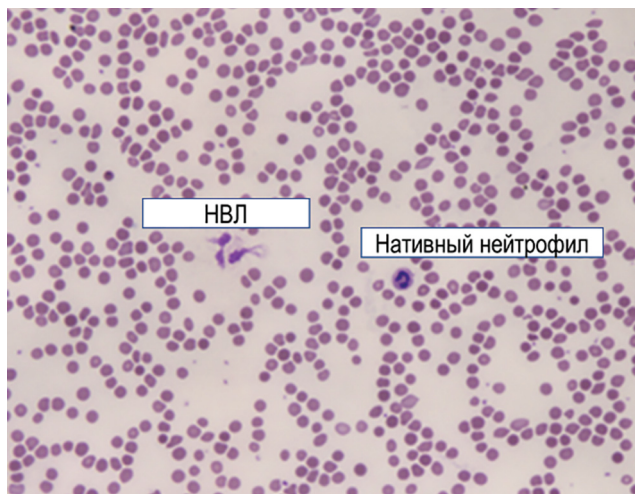


Рисунок 4. Вид мазка, выполненного по типу монослой для определения НВЛ у пациента с ИЭ ТК

Примечание: НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки

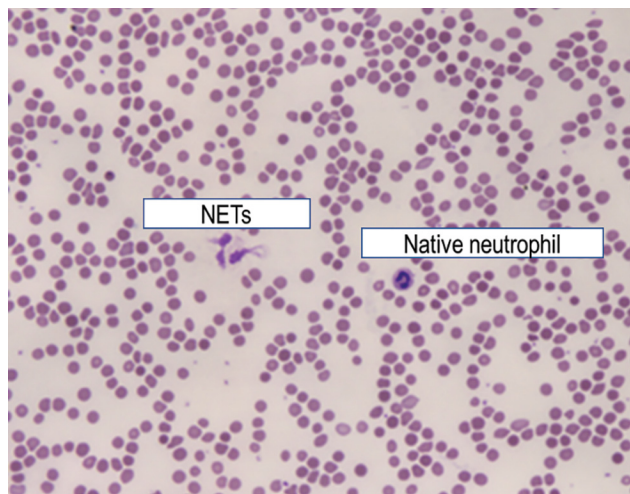


Figure 4. A smear made as a monolayer to determine NETs in a patient with IE TV

Note: NETs — neutrophil extracellular traps

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение интересно развитием осложненного ИЭ ТК у пациента без predisposing факторов, ключевую роль в этиологической диагностике которого имело ПЦР-исследование, позволившее назначить в послеоперационном периоде этиотропную терапию. Несмотря на очевидные показания для кардиохирургического лечения, сроки вмешательства были не однозначны, учитывая гемодинамическую стабильность пациента. Выделение пациента в группу высокого риска краткосрочного летального исхода стало возможным благодаря определению нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и расчетных индексов воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ), системный иммунно-воспалительный индекс (СИВИ)). Также были выявлены уникальные патогистологические изменения, свидетельствующие о повышенной деструкции тканевых макрофагов, определивших грубое поражение клапанного аппарата.

ИЭ неизменно остается сложным заболеванием для практикующего врача как на этапе постановки диагноза, так и выбора правильного лечения, что предопределяет его неблагоприятный прогноз [1, 2, 12]. Часто наблюдается течение болезни под «масками» других патологий, приводящих к ложной постановке альтернативных диагнозов и длительной диагностике ИЭ [1, 2, 13, 14]. В представленном клиническом наблюдении первые клинические проявления протекали под маской «внебольничной пневмонии», однако ее характер позволил сразу предположить наличие эмбологенного очага инфекции, что определило короткие сроки диагностики ИЭ трикуспидального клапана. От появления первых симптомов у обсуждаемого пациента до верификации ИЭ прошло не более 14 дней, что соответствует ранним срокам диагностики.

ИЭ собственного клапана встречается редко, с частотой приблизительно от 2 до 10 случаев на 100 000 человеко-лет [1, 2, 15]. Первичный ИЭ нативного трикуспидального клапана, не ассоциированный

с имплантацией внутрисердечных устройств, наличием врожденного порока сердца или употреблением внутривенных психоактивных препаратов, наблюдается крайне редко [1, 2]. Мы представили уникальный клинический случай пациента с ИЭ нативного неизмененного ТК без связи с predisposing факторами. Нам не удалось установить источник инфекции, однако, учитывая этиологическую принадлежность заболевания, мы предполагаем связь с кожными инфекциями, которые вероятно были незамеченным пациентом.

Этиологическая принадлежность ИЭ традиционно является решающим фактором как для диагностики заболевания в качестве большого или малого критерия Дюка, так и для выбора правильной этиотропной терапии. При этом важен не только сам факт выявления возбудителя, но и определение его этиопатогенетической связи с текущим активным ИЭ. Наибольшие трудности вызывает высокая частота ИЭ с неустановленной этиологией, составляющая по некоторым данным до 56-83 %, связанная не только с особенностями бактериемии, отличающейся низкой концентрацией возбудителя в крови, в том числе из-за ранней антибактериальной терапии, но и высокой трудоемкостью микробиологического исследования [1, 2, 7]. У нашего пациента результаты микробиологического исследования крови и тканей резецированных клапанов оказались отрицательным на всех этапах обследования. Мы дополнительно выполнили ПЦР-исследование образцов цельной венозной крови и тканей резецированных клапанов. При этом была выявлена ДНК метициллинрезистентного *S. aureus*, который и предполагался нами как наиболее вероятный патоген с учетом клинической картины и агрессивности течения болезни. Выполненные ранее исследования и полученные собственные данные также подтверждают большую диагностическую эффективность молекулярно-биологических методов для этиологической диагностики ИЭ, в особенности при принятии решения о продолжении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде [16, 17].

Показания для оперативного лечения правостороннего ИЭ более строгие, чем для левостороннего, и включают следующие положения: дисфункция правого желудочка, вторичная по отношению к острой тяжелой трикуспидальной регургитации, резистентная к диуретиками (класс/уровень I/B), сохранение вегетаций с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких после рецидивирующей эмболии (I/B), **крупные остаточные вегетации трехстворчатого клапана (>20 мм) после рецидивирующей септической легочной эмболии (I/C)**, пациенты с одновременным поражением левых структур сердца (I/C) [1, 2]. Отдельно отметим, что конкретные сроки проведения кардиохирургического лечения для правостороннего ИЭ, такие как для левостороннего ИЭ, не установлены и выбираются на усмотрение врача [1, 2]. У нашего пациента исходные размеры вегетация составляли 28 мм и уже сопровождалась эмболией в бассейн легочной артерии. На фоне лечения размеры вегетаций уменьшились до 20 мм, но сохранялась рецидивирующая эмболия, лихорадка и нарастающая трикуспидальная регургитация, что было справедливо расценено как показания для кардиохирургического лечения, однако срочность операции оставалась неопределенной.

Необходимость поиска точных и доступных для практического применения маркеров неблагоприятного прогноза продиктована высокой летальностью при ИЭ [1-6, 15, 18]. Наиболее известными клинко-инструментальными предикторами смерти в стационаре являются — сердечная недостаточность, протезированный клапан, инсульт, ОПП, крупные размеры вегетации, высокий индекс коморбидности Чарльсон, поражение левых отделов сердца, *S. aureus*, развитие эмболий на фоне лечения [1, 2, 19, 20], а среди лабораторных маркеров — С-РБ, прокальцитонин, общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, NT pro-BNP, Д-Димер [1, 2, 20, 21]. В целом несмотря на кажущееся многообразие клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, их предсказательная способность не является оптимальной и представляет значительные трудности для практикующего врача. Более того тотальное большинство представленных параметров были определены только для левостороннего ИЭ. При этом в целом следует заключить, что универсального единого параметра на сегодняшний день нет. Интерес представляют простые для практического применения расчетные индексы воспаления — нейтрофильно/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуновоспалительный (тромбоциты*нейтрофилы/лимфоциты) индексы [22, 23]. Известно, что бактериальные инфекции, в том числе сепсис и ИЭ, характеризуются постепенным нарастанием числа нейтрофилов и снижением лимфоцитов, в связи с чем их соотношение может точнее отражать тяжесть течения болезни. Более того в клинической практике часто наблюдается снижение уровня тромбоцитов по мере увеличения активности инфекций кровотока и прослеживается связь тромбоцитопении потребления с более крупными размерами вегетаций [24]. В связи с чем соотношение тромбоцитов к клеткам воспаления также может оказаться весьма информативным (ТЛИ, СИВИ).

Ряд исследований у пациентов с бактериемией показал, что НЛИ является более точным маркером неблагоприятного исхода, чем изолированный анализ уровня лейкоцитов [22, 23]. Hu W. et al. (2022 г) отметили, что при пороговом значении СИВИ $\geq 1960,9$ в 6,9 раз увеличивается риск эмболических событий [23], а Agus H.Z. et al. (2020 г.) выявили, что при СИВИ $\geq 2314,0$ (AUC 0,641, $p=0,019$) — растет риск госпитальной летальности [22]. Согласно результатам проведенного нами когортного исследования, риск госпитальной летальности увеличивается при уровне НЛИ $\geq 20,0$, СИВИ $\geq 2314,0$, ТЛИ $\leq 82,0$ [25]. У нашего пациента при поступлении отмечены уровни **НЛИ 34,2**, **ТЛИ 266,1**, **СИВИ 5361,9**, которые соответствовали высокому риску летального исхода в стационаре, что явилось аргументом в пользу срочного выполнения кардиохирургического лечения. В динамике отмечалось значительное снижение НЛИ до 6,4, ТЛИ — до 165,9 и СИВИ — до 1808,1, отражающих стабильно удовлетворительное течение послеоперационного периода.

Нейтрофилы и тромбоциты играют ключевую роль в развитии имунотромбоза, в том числе путем образования НВЛ [26]. Основная функция НВЛ заключается в захвате, нейтрализации и уничтожении возбудителей [26]. Нарушение регуляции НВЛ может способствовать развитию патологических процессов. Kumar S. et al. (2019 г.) показали связь НВЛ с тяжестью сепсиса [27]. Ряд исследований были направлены на определение порогового уровня НВЛ для оценки негативного прогноза при разных патологиях: НВЛ $\geq 23\%$ — для сепсиса, НВЛ $\geq 16\%$ — для КОВИД-19, НВЛ $\geq 12\%$ — для внебольничной пневмонии тяжелого течения [28-30]. У пациентов с ИЭ нами было получено пороговое значение НВЛ $\geq 14,2$, определяющее высокий риск госпитальной летальности [31]. У нашего пациента уровень НВЛ при поступлении составил 14,7%, что свидетельствовало о неконтролируемом избыточном воспалении и неблагоприятном прогнозе, дополнительно подтверждая необходимость срочного кардиохирургического лечения.

Также наше клиническое наблюдение уникально возможностью проведения дополнительного анализа клеточного состава вегетаций и тканей резецированных клапанов, помимо общепринятого стандартного гистологического исследования. Удивительным оказался низкий уровень цельноклеточных провоспалительных макрофагов в операционном материале. Мы предполагаем, что мы наблюдали феномен «макрофагального провала» [32], обусловленного повышенной деструкцией макрофагов под влиянием НВЛ и неконтролируемым выходом провоспалительных цитокинов, приведших к тяжелому клапанному повреждению и потребности в кардиохирургическом лечении.

Трудность ведения практически каждого пациента с ИЭ в условиях реальной клинической практики определила позиции национальных и международных научных сообществ кардиологов в поддержке мультидисциплинарного подхода [1, 2]. Положительный вклад такого подхода для нашего пациента был очевиден и отразился в правильной оценке показаний к операции и выборе сроков вмешательства на основе комплексного современного обследования. За время госпитализации

у пациента были отмечены трудности в подборе антибактериальной терапии, обусловленные развитием ванкомицин-индуцированного ОПП, потребовавшего смены терапии на тейкопланин, осложнившейся крапивницей, и в конечном счете успешном назначении линезолида. В исходе госпитализации было отмечено полное восстановление функции почек и, в целом, однозначно благоприятный исход лечения.

Заключение

Таким образом у молодого пациента клинически имелся острый вероятный ИЭ трикуспидального клапана (1 большой критерий и 2 малых критерия Дюка — лихорадка и сосудистый фактор) с гигантской вегетацией (28 мм), осложненный тяжелой клапанной недостаточностью, рецидивирующим эмболическим синдромом в систему легочной артерии с формированием легочной гипертензии. На основании патогистологических критериев диагноз ИЭ был подтвержден, однако этиологическая принадлежность установлена только при ПЦР-исследовании крови и тканей резецированных клапанов. Высокий уровень НВЛ, НЛИ и СИВИ соответствовали крайне высокому риску летального исхода и определили необходимость срочного оперативного лечения. Своевременно выполненное оперативное лечение привело к выздоровлению пациента, что отразилось в снижении всех расчетных индексов воспаления и НВЛ, соответствующих низкому риску развития осложнений. Малое содержание неповрежденных провоспалительных макрофагов CD86+ в тканях резецированного ТК вероятно свидетельствует об их избыточном разрушении, сопровождающимся выходом большого количества провоспалительных цитокинов, что и привело к такому быстрому и тяжелому поражению ТК. Мультиплексный подход определил успех терапии и полное выздоровления пациента. Таким образом, современное ведение пациентов с ИЭ должно быть комплексным с применением актуальных методов этиологической и визуализирующей диагностики, и направленным на раннее выявление пациентов неблагоприятного риска для своевременного дифференцированного подхода к консервативной или кардиохирургической тактике лечения.

Вклад каждого автора:

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

Котова Е.О.: концепция и дизайн статьи, написание рукописи, окончательное редактирование и утверждение рукописи

Писарюк А.С.: концепция и дизайн статьи, редактирование текста
Лохонина А.В.: выполнение практической части по макрофагам и определению профиля цитокинов, редактирование текста

Моисеева А.Ю.: поиск литературы, выполнение практической части по нейтрофильным висцеральным ловушкам, написание текста, составление таблиц, рисунков

Домонова Э.А.: выполнение практической части по молекулярно-биологическим исследованиям, редактирование текста

Бабухина Ю.И.: клиническая часть исследования, редактирование текста

Кахкцяц П.В.: клиническая часть исследования, редактирование текста

Фатхудиной Т.Х.: контроль практической части по макрофагам и определению профиля цитокинов, редактирование текста

Кобалава Ж.Д.: концепция и дизайн статьи, окончательное редактирование и утверждение 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

Kotova E.O.: concept and design of the article, writing the manuscript, final editing and approval of the manuscript

Pisaryuk A.S.: concept and design of the article, editing the text

Lokhonina A.V.: implementation of the practical part on macrophages and determination of the cytokine profile, editing the text

Moiseeva A.Yu.: literature search, implementation of the practical part on neutrophil extracellular traps, writing the text, compiling tables, figures

Domonova E.A.: implementation of the practical part on molecular biological studies, editing the text

Babukhina Yu.I.: clinical part of the study, editing the text

Kakhktsyan P.V.: clinical part of the study, editing the text

Fatkhudina T.Kh.: control of the practical part on macrophages and determination of the cytokine profile, editing the text

Kobalava Zh.D.: concept and design of the article, final editing and approval of the manuscript

Список литературы / References:

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(10): 113-192. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233. Demin A.A., Kobalava Z.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233. [In Russian]
2. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. European heart journal. 2023; 44(39): 3948-4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
3. Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. Кардиология. 2023; 63(1): 3-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307> Kobalava Zh.D., Kotova E.O. Global and national trends in the evolution of infective endocarditis. Kardiologiya. 2023; 63(1): 3-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307> [In Russian]
4. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al.; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019; 40 (39): 3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
5. Arshad V., Talha K.M., Baddour L.M. Epidemiology of infective endocarditis: novel aspects in the twenty-first century. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2022; 20(1): 45-54. doi: 10.1080/14779072.2022.2031980.
6. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Белова М.В. и др. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики. Клиницист. 2020;14(1-2):82-90. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90> Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V. et al. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. The Clinician. 2020;14(1-2):82-90. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90> [In Russian]
7. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(1):153-164. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-14> Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. Rational

- Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):153-164. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-14> [In Russian]
8. Hubert S., Thuny F., Resseguier N. et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.029.
 9. Rizzi M., Ravasio V., Carobbio A. et al; Investigators of the Italian Study on Endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230. doi: 10.1186/1471-2334-14-230.
 10. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. Септическая эмбологенная пневмония — особенности клиники и диагностики (обзор литературы и собственные наблюдения). *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(4):272-281. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281>.
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Vinokurov A.S. et al. Septic Embologenic Pneumonia — Clinical and Diagnostical Features (Review and Own Observations). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):272-281. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281>. [In Russian]
 11. Волков А.Ю., Мосальская Д.В., Гурьев А.С., авторы; ООО «Медтехнопарк», патентообладатель. Способ определения относительного количества эритроцитически трансформированных фагоцитов. Пат. 2712179 Рос. Федерация. Оpubл. 24.01.2020. Volkov A.Yu., Mosal'skaya D.V., Gur'ev A.S., autors; ООО «Medtechnopark», assignee. The method of determination of relative number of phagocytes with entotic transformation. Russian Federation patent 2712179. 2020 Jan 24.
 12. Harky A., Zaim S., Mallya A. et al. Optimizing outcomes in infective endocarditis: A comprehensive literature review. *J Card Surg*. 2020; 35(7):1600-1608. doi: 10.1111/jocs.14656.
 13. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Гречкин В.И. и др. Дифференциальная диагностика лихорадочных состояний в больнице скорой медицинской помощи. *Клин. мед*. 2016; 94 (6): 445-449. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-445-449
Budnevsky A.V., Esaulenko I.E., Grechkin V.I. et al. Differential diagnostics of febrile conditions in an emergency care clinic. *Clin. med*. 2016; 94 (6): 445-449. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-445-449 [In Russian]
 14. Дробышева В.П., Дёмин А.А., Осипенко М.Ф. Гастроинтестинальный дебют острого стафилококкового эндокардита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 160(12): 84-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-84-86
Drobysheva V.P., Demin A.A., Osipenko M.F. Gastrointestinal debut of acute staphylococcal endocarditis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 160(12): 84-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-84-86 [In Russian].
 15. Nappi F. Native Infective Endocarditis: A State-of-the-Art-Review. *Microorganisms*. 2024; 12(7): 1481. doi: 10.3390/microorganisms12071481.
 16. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):23-31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):23-31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042 [In Russian].
 17. Burban A., Stupik D., Reda A. et al. Novel Diagnostic Methods for Infective Endocarditis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1245. doi: 10.3390/ijms25021245.
 18. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66-75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192
Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S. et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66-75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192 [In Russian]
 19. Noubiap J.J., Nkeck J.R., Kwondom B.S. et al. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e77-e86. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00400-9.
 20. Kong W.K. F., Salsano A., Giacobbe D.R. et al.; The EURO-ENDO Investigators. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2022;43(29):2770-2780. doi: 10.1093/eurheartj/ehac307.
 21. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю. и др. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 435-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>
Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Yu. et al. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (7): 435-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442> [In Russian]
 22. Agus H.Z., Kahraman S., Arslan C. et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc*. 2020;32(1):58-64. doi: 10.37616/2212-5043.1010.
 23. Hu W., Su G., Zhu W. et al. Systematic Immune-Inflammation Index Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. *Int Heart J*. 2022;63(3):510-516. doi: 10.1536/ihj.21-627.
 24. Ferrera C., Vilacosta I., Fernández C. et al. Usefulness of thrombocytopenia at admission as a prognostic marker in native valve left-sided infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):950-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.021.
 25. Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Писарюк А.С. и др. Значение расчетных индексов воспаления для прогнозирования краткосрочной летальности у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Терапия*. 2024; 10(8S): 180. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393>
Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Pisaryuk A.S., et al. The value of calculated inflammation indices for predicting short-term mortality in patients with infective endocarditis. *Therapy*. 2024; 10(8S): 180. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393> [In Russian]
 26. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
 27. Kumar S., Gupta E., Kaushik S. et al. Quantification of NETs formation in neutrophil and its correlation with the severity of sepsis and organ dysfunction. *Clin Chim Acta*. 2019;495:606-610. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.008.
 28. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S43-50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.
Kassina D.V., Vasilenko I.A., Gur'ev A.S. et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S43-50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029. [In Russian]
 29. Gur'ev A., Mosalskaia D., Lopatin A. et al. Prognostic value of cellular markers in sepsis: extracellular DNA traps and platelet count relation. *Intensive Care Med Exp*. 2019; 000809:237-238. doi: 10.1186/s40635-019-0265-y.

30. Карнаушкина М.А., Гурьев А.С., Миронов К.О. и др. Ассоциации полиморфизмов генов толл-подобных рецепторов и активности нетоза как прогностические критерии тяжести течения пневмонии. Современные технологии в медицине. 2021; 13 (3): 47-54. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06>
Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O. et al. Associations of toll-like receptor gene polymorphisms with NETosis activity as prognostic criteria for the severity of pneumonia. Sovremennye tehnologii v medicine. 2021; 13(3): 47-54. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06> [In Russian]
31. Rajan R., Kobalava Z., Kotova E. et al. Prognostic value of neutrophil extracellular traps and diagnostic role of polymerase chain reaction in infective endocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2023; 81(8): 1954-1954. doi.org/10.1016/S0735-1097(23)02398-7
32. Chen L., Zhao Y., Lai D. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis. Cell Death Dis. 2018;9(6):597. doi: 10.1038/s41419-018-0538-5.

Информация об авторах

Котова Елизавета Олеговна  — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы; консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; врач-кардиолог Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова, Москва, e-mail: kotova_eo@pfur.ru, mauschen@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9643-5089>

Писарюк Александра Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова; доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-4322>

Лохонина Анастасия Вячеславовна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>

Моисеева Александра Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>.

Домонова Эльвира Алексеевна — к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>

Бабухина Юлия Игоревна — врач кардиолог, младший научный сотрудник консультативно-диагностического центра института коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1454-467X>

Хахкцян Павел Вараздатович — к.м.н., заведующий отделением реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий (РХКСИКА), врач сердечно-сосудистый хирург, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8781-5012>

Фатхудинов Тимур Хайсамудинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

Кобалава Жанна Давидовна — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Information about the authors

Elizaveta O. Kotova  — PhD, associate professor of the department of internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), consultant of the organizational and methodological department of the administrative and management unit of the Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; cardiologist of the University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, e-mail: kotova_eo@pfur.ru, mauschen@inbox.ru, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9643-5089>

Aleksandra S. Pisyaryuk — PhD, cardiologist of the University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov.; associate professor of department of the internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-4322>

Anastasiya V. Lkhonina — PhD, assistant at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>

Alexandra Yu. Moiseeva — PhD, assistant of the department of internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>

Elvira A. Domonova — PhD in biology, Head of the scientific group for the development of new methods for diagnosis of opportunistic and human papillomavirus infections in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>

Julia I. Babukhina — cardiologist, junior researcher at the consultative and diagnostic center of the Institute of Coronary and Vascular Surgery of the Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1454-467X>

Pavel V. Kakhktsyan — PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery of Heart Valves and Coronary Arteries, cardiovascular surgeon, leading researcher at the A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8781-5012>

Timur Kh. Fatkhudinov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University). Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

Zhanna D. Kobalava — correspondent member of Russian academy of science, M.D., PhD, professor, Head of the department of the internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author:



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-68-75

УДК 616.5-006.326-07-085.277.3

EDN: UQMPDA



С.Н. Маршала^{1,2}, М.Д. Яровой¹, И.В. Семенякин²,
Е.В. Резник^{1,2,3}

¹ — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия² — Акционерное общество «Группа Компаний МЕДСИ», Москва, Россия³ — ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

ОПЫТ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ДЕРКУМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

S.N. Marshala^{1,2}, M.D. Iarovoi¹, I.V. Semeniakin², E.V. Reznik^{1,2,3}

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² — «Medsi group», Moscow, Russia³ — City Clinical Hospital № 31 n.a. G.M. Savelieva of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

Experience of Two-Year Observation of a Patient with Dercum Disease During Methotrexate Therapy

Резюме

Болезнь Деркума, также известная как болезненный липоматоз, нейролипоматоз, синдром Андера — редко встречающееся заболевание, главным клиническим проявлением которого является наличие болезненных образований подкожной клетчатки, с локализацией в различных частях тела: на конечностях, туловище, ягодицах. К возможным этиологическим факторам относят генетические мутации, наличие аномальных клеточных белков, эндокринные нарушения, изменения со стороны нервной системы. Чаше это заболевание встречается среди женщин старше 35 лет. Случаи развития болезни Деркума у детей и подростков встречаются редко. Пациенты с этим заболеванием зачастую имеют избыточную массу тела. Выделяют 4 типа болезни Деркума: генерализованная диффузная, генерализованная узловая, локализованная узловая, юкта-артикулярная. В некоторых случаях повышаются островоспалительные маркеры: скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок. В представленном клиническом случае также отмечен высокий уровень фактора некроза опухоли- α со снижением в динамике, что требует дальнейшего изучения прогностических возможностей данного биомаркера в оценке активности заболевания. Гистологические исследования подкожных элементов у пациентов с болезнью Деркума не имеют специфических изменений (морфологическая картина соответствует липоме). В литературе обсуждаются различные методы терапии, включающие липосакцию, массаж, а также нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, метотрексат и др. Представленный клинический случай описывает раннюю диагностику болезни Деркума с проведением дифференциальной диагностики с панникулитами другой этиологии и достижение стойкой ремиссии на фоне терапии метотрексатом у пациентки 42 лет с жалобами на наличие болезненных локальных узелковых образований кожи верхних и нижних конечностей разного размера.

Ключевые слова: болезнь Деркума, липоматоз, метотрексат, панникулит

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

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статью «Опыт двухлетнего наблюдения пациента с болезнью Деркума на фоне терапии метотрексатом» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 23.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 01.11.2024 г.

Принята к публикации 02.12.2024 г.

Для цитирования: Маршала С.Н., Яровой М.Д., Семенякин И.В. и др. ОПЫТ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ДЕРКУМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ. Архив внутренней медицины. 2025; 15(1): 68-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-68-75. EDN: UQMPDA

Abstract

Dercum disease, also known as painful lipomatosis, neurolipomatosis, Ander's syndrome, is a rare illness. The main clinical manifestation of this disease is the presence of painful formations of subcutaneous tissue, localized in various parts of the body: on the limbs, trunk, buttocks. Possible etiological factors include genetic mutations, the presence of abnormal cellular proteins, endocrine disorders, changes in the nervous system. This disease is more common among women over 35 years old. Cases of Dercum disease in children and adolescents are rare. Patients with this disease are often overweight. There are 4 types of Dercum disease: generalized diffuse, generalized nodular, localized nodular, juxta-articular forms. In some cases, acute inflammatory markers increase: the erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein. A high level of tumor necrosis factor- α with a decrease over time was also noted in the presented clinical case, it requires further study of the prognostic capabilities as a marker of disease activity. Histological examination of subcutaneous elements did not reveal specific changes (the morphological picture corresponds to lipoma). Various methods of therapy are discussed in the literature, including liposuction, massage. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, methotrexate also may be used. *The clinical case presents a 42-year-old female patient with complaints of the presence of painful local nodular skin lesions of various sizes on the upper and lower extremities. We describe the early diagnosis of Dercum disease with differential diagnosis with panniculitis of other etiologies and the achievement of stable remission against the background of methotrexate therapy.*

Key words: Dercum disease, lipomatosis, methotrexate, panniculitis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Experience of Two-Year Observation of a Patient with Dercum Disease During Methotrexate Therapy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.09.2024

Reviewer approved 01.11.2024

Accepted for publication on 02.12.2024

For citation: Marshala S.N., Iarovoi M.D., Semeniakin I.V. et al. Experience of Two-Year Observation of a Patient with Dercum Disease During Methotrexate Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 68-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-68-75. EDN: UQMPDA

ANCA — антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, БД — болезнь Деркума, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α

Введение

Болезнь Деркума (БД), также известна как болезненный липоматоз, нейролипоматоз, синдром Андера — редкое заболевание неизвестной этиологии, главной чертой которого является наличие болезненных образований подкожной клетчатки разной локализации [1]. Первым описал эту патологию американский врач Фрэнсис Ксавье Деркум, который в 1888 году опубликовал две статьи и предложил термин «болезненное ожирение» для наименования болезни, которая впоследствии получила его имя [1]. Конкретной генетической основы для развития БД выявлено не было. Однако существует мнение о семейной предрасположенности к «болевному ожирению», что было описано у группы близких родственников, которые имели особые по строению белки в липосомах. Также Cantu J.M. и соавт. в 1973 году было предложено характеризовать БД как аутосомно-доминантное заболевание, но в противовес этому многие авторы указывают на спорадическое возникновение данной патологии [1]. Первоначально в качестве этиологического фактора БД рассматривалось нарушение эндокринной системы у пациента (дисфункция щитовидной железы, поджелудочной железы, гипопиза). Но уже в первой половине XX века от этой версии отказались в связи с отсутствием клинически значимых лабораторных отклонений при исследовании эндокринной системы [2-6].

Одним из важнейших проявлений заболевания является достаточно интенсивный болевой синдром, ко-

торый может быть связан с повышенной активностью симпатической нервной системы, что возникает вследствие наличия таких провоцирующих факторов, как гипоксия, образование веществ (протоны, серотонин, субстанция Р и др.), воздействующих на болевые рецепторы, вазоконстрикция, воспалительная реакция, некроз [7].

В настоящее время все больше внимания привлекает такое звено патогенеза БД как дефект липидного обмена, но этот механизм также не изучен до конца. В научной работе Blomstrand R. с соавт. (1971) описано снижение синтеза мононенасыщенных жирных кислот в пораженной жировой ткани по сравнению со здоровой. Однако в другом исследовании обнаруживаются противоположные результаты: количество мононенасыщенных жирных кислот было больше у пациентов с БД (Fagher B. с соавт., 1991) [2, 8].

Встречаются данные о сниженной реакции пораженной жировой ткани на норадреналин и антилиполитический эффект инсулина [5, 9].

При околосуставной форме БД воспаление адипофасции вызывает нарушение тока лимфы в этих областях, что ведет к накоплению жидкости в интерстиции и уплотнению фасций, что приводит к развитию фиброза вокруг жировых долек и делает их доступными для пальпации. Болезненность этих образований связывают с воспалением фасций и нервов. Также считается, что возникновение данного заболевания может быть связано с плохой регенерацией ткани после

травматического повреждения, ведущего к хронической воспалительной реакции с последующим повреждением окружающих структур [10].

Лица женского пола поражаются чаще — в соотношении 5-30:1 [11]. Манифестация происходит в 35-50 лет. Встречаются лишь единичные описания БД у лиц в детском и юношеском возрасте [12].

Впервые критерии постановки диагноза были предложены в 1901 году J. Roux и соавт., в которые было включено 4 клинических симптома:

- подкожные болезненные образования;
- генерализованное ожирение;
- астенический синдром;
- психиатрические проявления (депрессия, деменция, спутанность сознания). [13]

Впоследствии данные критерии были переработаны: психиатрические проявления и астения были исключены, вероятно, в связи с тем, что данные симптомы встречались у большей части пациентов с БД. Поэтому уже в 1910 году Stern H. выделил два кардинальных проявления — ожирение и болезненные жировые образования [14].

Изменения эмоционального фона и астенический синдром в настоящее время рассматривается как последствия уже имеющегося у пациента болевого синдрома и ожирения, которые самостоятельно могут быть причиной нарушения сна и возникновения усталости [15].

Для БД характерна сильная и жгучая боль, однако в некоторых случаях возникает неинтенсивный дискомфорт, достигающий до пароксизмальных болевых приступов. Кожный покров над образованиями зачастую не изменен.

Располагаться данные образования могут по всему телу, однако в 70 % случаев поражается ягодичная область [1]. Согласно анкетированию Herbst K.L. и соавт. (2007) с участием более 100 пациентов с подтвержденной БД, встречается поражение таких областей тела как ягодицы, конечности, туловище (рис. 1А) [16].

Trentin C. и соавт. (2008) описывают случай, когда БД послужила причиной масталгии у пациентки, у которой имелись множественные болезненные жировые образования в молочной железе [17].

Группой риска по данному заболеванию принято считать людей, имеющих различные метаболические нарушения (избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе). Пациенты с БД могут иметь различную симптоматику помимо болезненных образований жировой ткани. К ним относятся слабость, появление синяков, нарушение сна, одышку, боль в суставах и нервно-психические симптомы, такие как эмоциональная нестабильность, депрессия, эпилепсия, спутанность сознания и деменция [5]. Неврологические симптомы зачастую связывают с развитием метаболических нарушений у пациентов с ожирением, таких как диабетическая нейропатия. Описан случай развития септического шока у пациента с БД из-за некроза липомы вследствие лимфатического отека, возникшего в результате сдавления лимфатических и кровеносных сосудов в месте поражения [19].

В литературе встречаются противоречивые данные по поводу роли воспалительных биомаркеров в диагностике БД: повышение С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось у 33 % пациентов, а скорости оседания эритроцитов у — 38 %. Но прямая взаимосвязь между БД и высоким уровнем этих показателей доказана не была, так как часть пациентов, участвовавших в исследовании, имели сопутствующие аутоиммунные заболевания, которые и могли вызвать повышение скорости оседания эритроцитов и СРБ [16].

Пункционная биопсия, по данным Herbst K.L. и соавт. (2009), не выявляет никаких морфологических отличий образований при БД от липом. Описывается лишь высокий уровень соединительной ткани в полученных образцах [1].

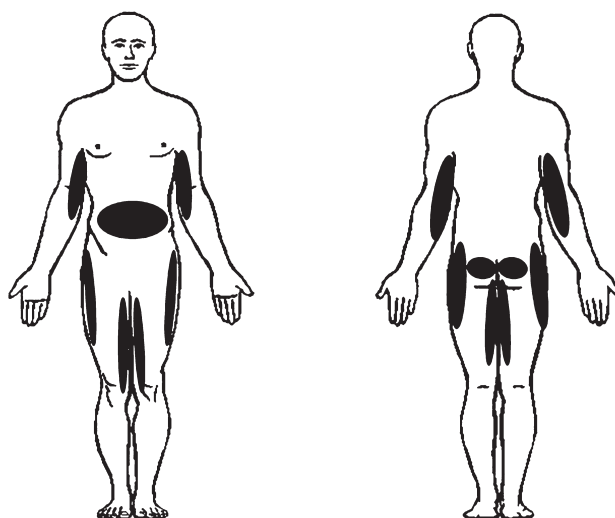


Рисунок 1А. Наиболее частая локализация поражения при болезни Деркума (цит. по [18]).

Figure 1A. The most common localization of the formations in Dercum's disease (cited from [18]).

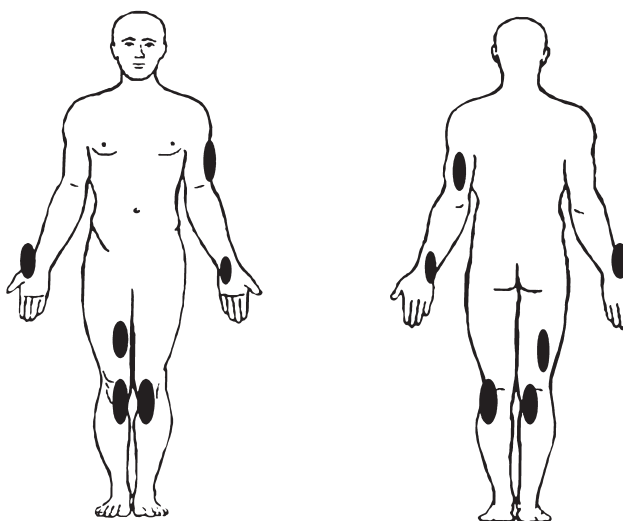


Рисунок 1Б. Локализация поражения у представленной пациентки

Figure 1B. Localization of the formations in the presented patient

Единой утвержденной классификации БД на данный момент нет. Существует 3 варианта классификаций БД. Первой принято считать классификацию V. Giudiceandrea (1900), в которой выделялось 3 типа патологии (Таблица 1) [20].

Модифицированным вариантом описанной выше классификации является вариант J. Roux и соавт. (1901) (Таблица 2) [13].

Наиболее современной является классификация, предложенная E. Hansson с модификацией Kossel и соавт. (2010) (Таблица 3).

Дифференциальную диагностику БД следует проводить с фибромиалгией, панникулитом, эндокринными заболеваниями, первичными психическими расстройствами, множественным симметричным липоматозом (синдром Маделунга), множественным семейным

липоматозом, разрастанием и асимметрическим ростом костной ткани и кожи (синдромом Протея) и доброкачественными опухолями жировой ткани [12].

Четких рекомендаций по лечению БД не существует, поэтому выбор тактики определяется лечащим врачом. Липосакция в некоторых случаях имеет положительный эффект благодаря регрессированию болевого синдрома, что было подтверждено в исследовании Hansson E. и соавт. (2012) [14]. К другому варианту немедикаментозной терапии относится массаж жировой клетчатки, фасций, что в ряде случаев также помогает снизить уровень болевого синдрома [21].

Медикаментозная терапия с учетом болевого синдрома включает в себя попытки анальгезии — применяется лидокаин для внутривенного и внутримышечного введения, нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, описаны варианты терапии, включающие в себя прегабалин, интерферон α-2b, глюкокортикоиды, метформин, а также инфликсимаб и метотрексат [1].

БД является очень редкой находкой (менее 100 публикаций в базе данных PubMed, дата обращения 17.08.2024), что объясняет отсутствие крупных исследований на данную тему. Существующие публикации представляются собой или описание клинических случаев, или обзоры литературы. В отечественной литературе встречаются единичные клинические описания данного заболевания [22].

Таблица 1. Классификация типов болезни Деркума (по V. Giudiceandrea)

Тип	Характеристика
Тип 1. Узловая форма	Локализация различных по размеру липом на верхних и нижних конечностях, спине, грудной клетке. Образования могут сливаться друг с другом
Тип 2. Диффузная форма	Диффузная боль в жировой ткани симметричного характера
Тип 3. Смешанная форма	Наличие одновременно жировых образований и диффузно болезненной жировой ткани

Table 1. Classification of Decrum disease types (according to V. Giudiceandrea) [20].

Type	Description
Type 1. Nodal form	Localization of lipomas of various sizes on the upper and lower extremities, back, chest. Formations can merge with each other
Type 2. Diffuse form	Diffuse pain in adipose tissue of a symmetrical nature
Type 3. Mixed form	The presence of fatty formations and diffusely painful adipose tissue at the same time

Таблица 2. Классификация типов болезни Деркума (по J. Roux и соавт.)

Тип	Характеристика
Тип 1. Узловая форма	Множественные болезненные липомы
Тип 2. Ограниченный диффузный тип	Болезненные жировые образования (часто на внутренней стороне колена и/или на бедрах)
Тип 3. Генерализованный диффузный тип	Диффузная боль в жировой ткани (часто в конечностях и туловище)

Table 2. Classification of Decrum disease types (according to J. Roux et al.) [13]

Type	Description
Type 1. Nodal form	Many painful lipomas
Type 2. Limited diffuse type	Painful fatty deposits (often on the inside of the knees and/or thighs)
Type 3. Generalized diffuse type	Diffuse pain in adipose tissue (often in the limbs and trunk)

Таблица 3. Классификация типов болезни Деркума (по E. Hansson и соавт.) [14].

Тип	Характеристика
Тип 1. Генерализованная диффузная форма	Болевые ощущения в жировой ткани, при пальпации определяются очень маленькие жировые отложения, локализованные во всех областях тела. Боль может возникать в областях без видимых уплотнений
Тип 2. Генерализованная узловая форма	Болевые ощущения в месте локализации липом, находящихся в нескольких частях тела
Тип 3. Локализованная узловая форма	Болезненные липомы в определенных областях тела.
Тип 4. Юкста-артрикулярная форма	Болезненные жировые складки, внутри или около крупных суставов (коленных, тазобедренных или локтевых)

Table 3. Classification of Decrum disease types (according to E. Hansson et al.) [14]

Type	Description
Type 1. Generalized diffuse form	Painful sensations in adipose tissue, very small fat deposits localized in all areas of the body are determined. Pain can occur in areas without visible compactions
Type 2. Generalized nodular form	Painful sensations at the site of localization of lipomas located in several parts of the body
Type 3. Localized nodular form	Painful lipomas in certain areas of the body
Type 4. Juxta-articular form	Painful folds of fat inside or around large joints (knees, hips or elbows)

Целью представления нашего клинического случая является демонстрация опыта диагностики БД и успешного лечения метотрексатом.

Описание
клинического случая

Пациентка, 42 года, 04.05.2022 обратилась в Многофункциональный медицинский центр МЕДСИ на Мичуринском проспекте (г. Москва) с жалобами на наличие болезненных подкожных образований в проекции правого коленного сустава и проксимальных фаланг пальцев правой кисти, субфебрилитет в течение месяца, эпизоды выраженной слабости, болевые ощущения в области обеих стоп. Была осмотрена хирургом, эндокринологом, ревматологом. Вышеуказанные жалобы на подкожные образования появились в течение последнего месяца. Также ежедневно отмечались кратковременные, болезненные эпизоды недомогания с повышением температуры тела до 37,0°С.

Из анамнеза известно, что у пациентки ожирение 1 степени (рост 158 см, масса тела 75 кг, индекс массы тела 30 кг/м²), инсулинорезистентность, гипотиреоз на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Принимает L-тироксин по назначению эндокринолога.

Самостоятельно использовала нестероидные противовоспалительные препараты в виде гелей без положительного эффекта. При первичном осмотре состояние удовлетворительное, кожный покров, видимые слизистые оболочки чистые, изменений со стороны суставной системы обнаружено не было. Артериальное давление 132/65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Дыхательная система, желудочно-кишечный тракт без клинически значимых отклонений. В объективном статусе обращали на себя внимание отеки обеих голени до нижней трети, выявленные при пальпации локальные узелковые образования кожи верхних и нижних конечностей разного размера (наибольшие до 3 см в диаметре), умеренно болезненные (рис. 1Б). Выявлен феномен аллодинии на уровне пяточных областей. Было проведено дообследование.

Клинический анализ крови и клинический анализ мочи без отклонений. В биохимическом анализе крови отмечалось трехкратное повышение СРБ до 16,39 (здесь и далее скобках указаны референсные значения: 0-5) мг/л (Таблица 4), мочевого кислоты до 454,6 (142-340) мкмоль/л. Выявлено повышение фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) до 12 (0-6) пг/мл. Уровень креатинина, печеночных ферментов, глюкозы находился в пределах нормы.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей области коленного сустава, отмечались участки со сниженной эхогенностью неправильной формы, размерами 30х9х36 мм, находившиеся на глубине 2 мм от поверхности кожи. На УЗИ проксимальных фаланг третьего пальца правой кисти с тыльной поверхности и второго пальца правой кисти с ладонной поверхности выявлены схожие изменения размерами 5х4х3 мм. В режиме цветового доплеровского картирования — без усиления васкуляризации. Синовитов

коленного сустава и суставов проксимальных фаланг второго и третьего пальцев правой кисти не выявлено.

Компьютерная томография правого коленного сустава без клинически значимых изменений.

В ходе амбулаторного обследования в течение двух месяцев у пациентки отмечалось нарастание болезненности отдельных образований на пальцах кистей, появление боли в области пяточных бугров невропатического характера (Таблица 5), выраженной общей слабости длительностью более 2-х часов, которая проявлялась трудностью в выполнении бытовых нагрузок. Эпизоды слабости купировались самостоятельно.

При анализе клинической картины заболевания обращали на себя внимание выраженные эпизоды астенического, болевого синдрома, наличие болезненных подкожных образований (синдрома панникулита). В рамках дифференциальной диагностики исключен туберкулез, паразитарные инфекции, саркоидоз, панникулит с локализацией на верхних и нижних конечностях.

По данным УЗИ органов брюшной полости, выявлены полипы желчного пузыря. Маммография, гастро- и колоноскопия, исследование скелета для исключения редких заболеваний костей патологий не выявили.

Маркеры аутоиммунной патологии (антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA), антител к циклическому цитруллинированному пептиду, анти-нуклеарного фактора, антинулеарного фактора на HEp-2 клетках) не обнаружено.

Таблица 4. Лабораторные показатели пациентки, 42 лет при динамическом наблюдении

Наименование анализа, единицы измерения	Первое обращение	Повторное обращение (через 1 месяц)	Референсные значения
СРБ, мг/л	25,7	7,4	0-5,0
Антитела к C1q фактору комплемента, Ед/мл	0,84		0-10,0
C3 компонент комплемента, г/л	1,7		0,9-1,8
C4 компонент комплемента, г/л	0,46		0,1-0,4
Интерлейкин-1 бета, пг/мл		<5,00	<5,00
Интерлейкин-6, пг/мл		2,0	0-5,9

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок

Table 4. Investigations

Test, units of measurement	The first visit	The second visit (in 1 month)	Reference values
C-reactive protein, mg/l	25,7	7,4	0-5,0
Antibodies to complement factor C1q, U/ml	0,84		0-10,0
C3 complement component, g/l	1,7		0,9-1,8
C4 complement component, g/l	0,46		0,1-0,4
Interleukin-1 beta, pg/ml		<5,00	<5,00
Interleukin-6, pg/ml		2,0	0-5,9

Таблица 5. Критерии диагностики хронической невропатической боли (цит. по [23]).

	Пункты диагноза	У пациентки
A.	A.1. Наличие заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы в анамнезе A.2. Нейроанатомически логичное (дерматомное) распределение боли	-
B.	Боль сопровождается наличием сенсорных симптомов с нейроанатомическим распределением	-
C.	Дополнительные методы диагностики подтверждают повреждение или заболевание соматосенсорной нервной системы, объясняющее боль	-
D.	Боль не объясняется другим заболеванием, сопровождающимся хронической болью	+

Критерии диагноза:
Наличие постоянной или рецидивирующей боли длительностью ≥3 месяцев и присутствие как минимум пунктов А и D. Присутствие пунктов В и С увеличивают вероятность диагноза

Table 5. Diagnostic criteria for chronic neuropathic pain (cited from [23])

	Diagnosis points	What the patient had
A.	A.1. History of disease or injury to the somatosensory nervous system. A.2. Neuroanatomically logical (dermatomal) distribution of pain.	-
B.	The pain is accompanied by the presence of sensory symptoms with neuroanatomical distribution.	-
C.	Additional diagnostic tests may confirm damage or disease of the somatosensory nervous system that explains the pain.	-
D.	The pain is not explained by another medical condition that causes chronic pain.	+

Diagnostic criteria:
Presence of persistent or recurrent pain lasting ≥3 months and presence of at least points A and D. The presence of points B and C increases the likelihood of the diagnosis.

Исходя из данных анамнеза, результатов физикального обследования, в круг дифференциальной диагностики была добавлена БД.

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных, проведенных в течение двух месяцев от первичного обращения установлен окончательный диагноз: Болезнь Деркума с локализацией на верхних и нижних конечностях (дебют от апреля 2022), околоуставная форма, с невропатическим болевым синдромом и умеренной воспалительной активностью (повышение СРБ). Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация. Ожирение 1 степени.

Инициирована терапия метотрексатом амбулаторно в дозе 15 мг подкожно 1 раз в неделю с повышением дозировки с шагом в 5 мг каждые 3 недели до 25 мг. Терапия L-тироксином была продолжена под наблюдением эндокринолога. Через 3 месяца был получен положительный эффект в виде регресса клинических проявлений и нормализации уровня СРБ и снижения ФНО-α до 8 нг/мл.

В представленном клиническом случае метотрексат отменен после стойкой ремиссии в течение года. На протяжении 6 месяцев у пациентки наблюдается ремиссия без терапии ГК.

Пациентка продолжает динамическое наблюдение у врача-ревматолога с контролем лабораторных показателей крови (клинический анализ крови, СРБ, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, глюкоза, гликированный гемоглобин, тиреотропный гормон, клинический анализ мочи) каждые 3 месяца, которые находятся в пределах нормы. Прогноз в данном случае считается благоприятным в связи

с ранней постановкой диагноза, своевременным началом лечения и хорошим ответом на терапию.

Обсуждение

БД является диагнозом исключением, важный аспект постановки которого — проведение дифференциальной диагностики с большим спектром заболеваний. Прежде всего, к ним относится группа панникулитов [23]. В целом, панникулитами называют воспалительные заболевания, для которых характерно поражением подкожной жировой клетчатки, кроме того, в процесс могут вовлекаться внутренние органы и опорно-двигательный аппарат [24]. Отличительной особенностью панникулита при БД является то, что кожный покров визуально практически не изменен, в отличие от узловатой эритемы при саркоидозе, а также на кожном покрове отсутствуют выделения, как при панникулите Вебера-Крисчена (Таблица 6). Также при БД в местах поражения не выявляются воспалительные изменения при инструментальных исследованиях (УЗИ, магнитно-резонансная томография).

Для постановки диагноза БД (критерии Stern Н., 1910) необходимо наличие двух проявлений: генерализованная избыточная масса тела или ожирение и хроническая боль в жировой ткани, продолжительностью более трех месяцев. Обе характеристики были у нашей пациентки, что позволило диагностировать у нее именно это заболевание после проведения полного дифференциально-диагностического поиска.

Диагноз БД является диагнозом исключением, так как сочетание синдромов, описанных в клиническом случае — уникальная и редко встречающаяся комбинация.

Таблица 6. Критерии диагностики панникулита Вебера-Крисчена [25]

Критерий		Наличие у пациентки
лихорадка до 38–39°C	1	–
наличие плотных болезненных образований преимущественно на туловище, ягодицах, бедрах и конечностях	1	+
боль в суставах	1	+
припухлость в суставах	1	–
усталость, недомогание	1	+
головная боль	1	–
тошнота	1	–
диарея	1	–
Постановка диагноза: условная триада — наличие болезненных подкожных образований, лихорадка, постоянные рецидивы данных симптомов		

Table 6. Diagnostic criteria for Weber-Christian panniculitis [25]

Criteria		What the patient had
fever 38–39°C	1	–
the presence of dense painful formations mainly on the trunk, buttocks, thighs and limbs	1	+
joint pain	1	+
joint swelling	1	–
fatigue, weakness	1	+
headache	1	–
nausea	1	–
diarrhea	1	–
Diagnosis: triad — the presence of painful subcutaneous formations, fever, constant recurrence of these symptoms		

Специфических лабораторных тестов, которые могли бы предположить БД, не существует. У представленной пациентки было отмечено повышение уровня ФНО-α. В настоящее время данных о патогенетической взаимосвязи ФНО-α и БД нет. Это может стать предметом изучения как маркер активности данного заболевания. Наша пациентка имела высокий уровень СРБ, который в ходе лечения нормализовался, однако повышение СРБ встречается не у всех пациентов с БД [16].

Таким образом, БД может быть диагностирована у пациентов с ожирением и хронической болью в жировой ткани при исключении другой этиологии данных изменений.

Заключение

Таким образом, сочетание синдрома панникулита с выраженным астеническим и болевым синдромом невропатического характера является достаточно специфичным проявлением БД. Дифференциальную диагностику следует проводить с ревматологическими заболеваниями, саркоидозом, панникулитами другой

этиологии. Информированность врачей о существовании БД позволит обеспечить своевременную диагностику и маршрутизацию пациента к профильному специалисту для подбора терапии.

Вклад авторов:

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

Маршала С.Н.: подбор клинического случая, подбор и обработка визуального материала, редактирование текста

Яровой М.Д.: написание статьи, анализ клинического случая, обзор литературы, перевод на английский язык

Семенякин И.В.: написание статьи, редактирование текста

Резник Е.В.: идея, руководство, организация работы, 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

Marshala S.N.: case study selection, selection and processing of the visual materials, text editing.

Iarovoi M.D.: article writing, literature review, case study analysis, translation into English

Semeniakin I.V.: text editing

Reznik E.V.: article writing, text editing

Reznik E.V. — idea, leadership, work organization, edition

Список литературы / References:

- Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M, Kramza J, et al. Dercum's disease (adiposis dolorosa): a review of clinical presentation and management. *Reumatologia*. 2019; 57(5): 281-287. doi: 10.5114/reum.2019.89521.
- Blomstrand R, Juhlin L, Nordenstam H, et al. Adiposis dolorosa associated with defects of lipid metabolism. *Acta Derm Venereol*. 1971; 51(4): 243-50.
- Jensen JJ, Kiilerich S. A case of adiposis dolorosa-Dercum disease. *Weekly Journal for Physicians*. 1991; 153(50): 3564. [In Danish].
- Tiesmeier J, Warnecke H, Schuppert F. An uncommon cause of recurrent abdominal pain in a 63-year-old obese woman. *German Medical Weekly*. 2006;131(9):434-7. doi: 10.1055/s-2006-932538. [In German].
- Pimenta WP, Paula FJ, Dick-de-Paula I, et al. Hormonal and metabolic study of a case of adiposis dolorosa (Dercum's disease). *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(9): 889-93.
- Palmer ED. Dercum's disease: adiposis dolorosa. *Am Fam Physician*. 1981 Nov; 24(5): 155-7.
- Dalziel K. The nervous system and adipose tissue. *Clin Dermatol*. 1989 Oct-Dec; 7(4): 62-77. doi: 10.1016/0738-081x(89)90043-6.
- Fagher B, Monti M, Nilsson-Ehle P, et al. Fat-cell heat production, adipose tissue fatty acids, lipoprotein lipase activity and plasma lipoproteins in adiposis dolorosa. *Clin Sci (Lond)*. 1991 Dec; 81(6): 793-8. doi: 10.1042/cs0810793.
- Taniguchi A, Okuda H, Mishima Y, et al. A case of adiposis dolorosa: lipid metabolism and hormone secretion. *Int J Obes*. 1986; 10: 277-281.
- Herbst KL. Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung

- Disease. 2019 Dec 14. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552156/> [In English] (date of the application: 31.08.2024).
11. Izar MCO, Fonseca HARD, França CN et al. Rare Presentation of Dercum's Disease in a Child with Abnormalities in Lipoprotein Metabolism. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):755-757. doi: 10.5935/abc.20180191.
 12. Cook JC, Gross GP. Adiposis Dolorosa. 2023 Apr 10. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507867/> (date of the application: 10.09.2024)
 13. Roux J, Vitaut M. Adiposis dolorosa. *Neurological Review.* 1901, 9: 881-888. [In French]
 14. Hansson E, Svensson H, Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:23. doi: 10.1186/1750-1172-7-23.
 15. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al.: Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 669-675. doi: 10.1038/sj.ijo.0801603.
 16. Herbst KL, Asare-Bediako S. Adiposis Dolorosa Is More Than Painful Fat. *The Endocrinologist.* 2007; 17(6):326-334. doi: 10.1097/TEN.0b013e31815942294
 17. Trentin C, Di Nubila B, Cassano E, et al. A rare cause of mastalgia: Dercum's disease (adiposis dolorosa). *Tumori.* 2008 Sep-Oct; 94(5): 762-4. doi: 10.1177/030089160809400523.
 18. Brorson H, Fagher B: Dercum's disease. Fatty tissue rheumatism caused by immune defense reaction? *Läkartidningen.* 1996; 93: 1433-1436.
 19. Haddad D, Athmani B, Costa A, et al.: Dercum's disease: a severe complication in a rare disease. A case report. *Ann Chir Plast Esthet.* 2005; 50: 247-250. 10.1016/j.anplas.2004.12.007.
 20. Giudiceandrea V. Painful adiposis (Dercum disease). *Riv Patol Nerv Ment.* 1900, 5: 289-304. [In Italian].
 21. Ibarra M, Eekema A, Ussery C et al. Subcutaneous adipose tissue therapy reduces fat by dual X-ray absorptiometry scan and improves tissue structure by ultrasound in women with lipoedema and Dercum disease. *Clin Obes.* 2018 Dec; 8(6):3 98-406. doi: 10.1111/cob.12281. Epub 2018 Sep 24.
 22. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018; 4: 5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025.
O.S. Davydov, N.N. Yakhno, M.L. Kukushkin et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018; 4: 5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025. [In Russian].
 23. Егорова О.Н., Белов Б.С. Паникулит: ревматологические аспекты. *Современная ревматология.* 2018; 12(2): 73-78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-73-78>.
Egorova O.N., Belov B.S. Panniculitis: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):73-78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-73-78> [In Russian].
 24. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И. и др. Паникулиты в современной ревматологической клинике. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 33–38. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000627.
 - Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Panniculitis in modern rheumatology. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 33–38. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000627 [In Russian].
 25. Белоглазов В.А., Петров А.В., Шадуру Д.В. и др. Паникулит Крисчена-Вебера (разбор клинического случая). *Крымский терапевтический журнал.* 2014; 2 (23): 154-158.
Beloglazov VA, Petrov AV, Shaduro DV, et al. Weber-Christian panniculitis (clinical case review). *Krymskii terapevticheskii zhurnal.* 2014;(2):154-7. [In Russian].

Информация об авторах:

Маршала Сергей Николаевич — руководитель центра персонифицированной Медицины МЕДСИ на Мичуринском проспекте, врач-терапевт, ревматолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, e-mail: marshala_2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>

Яровой Максим Дмитриевич — студент 5 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, e-mail: jarovojmax@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>

Семенякин Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, медицинский директор АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва, e-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, e-mail: reznik_ev@rsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Authors Information

Sergey N. Marshala — MD, Head of the "Medsi group" Joint Stock Company, Center for Personalized Medicine on Michurinsky Prospekt, internist, rheumatologist, assistant of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, email: marshala_2011@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9738-7447>

Maksim D. Iarovoï — a 5th year student of the faculty of Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, email: jarovojmax@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Igor V. Semeniakin — MD, PhD professor, Medical Director of the "Medsi group" Joint Stock Company, email: semeniakin.iv@medsigroup.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

Elena V. Reznik — MD, PhD, Head of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Ostrovityanova st., 1, Moscow; Cardiologist of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, email: reznik_ev@rsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-76-80

УДК 616.379-008.64-06:616.8-009.831-07

EDN: WFCSDX

**Л.М. Фархутдинова**ИРО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Уфа, Россия

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Hyperosmolar Coma: Diagnostic Difficulties on the Clinical Example

Резюме

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние является острым осложнением сахарного диабета, летальность при котором достигает 50 %. Одна из причин неблагоприятного исхода — несвоевременная диагностика, которая нередко обусловлена недостаточной осведомленностью врачей в отношении особенностей клинических и лабораторных проявлений данного диабетического осложнения. Гиперосмолярное состояние чаще развивается у пациентов старшего возраста с полиморбидностью, а в клинической картине преобладают неврологические симптомы, что также вносит сложности в диагностику и становится причиной диагностических заблуждений. В статье представлен клинический случай гиперосмолярного гипергликемического состояния, диагностика которого вызвала трудности на всех этапах, включая посмертное патологоанатомическое исследование. Первоначально предполагалось острое нарушение мозгового кровообращения, затем тяжелое состояние пациентки связали с острым инфарктом миокарда, а по результатам патологоанатомического исследования было сделано заключение о сепсисе и септическом шоке. Рецензирование истории болезни пациентки показало, что наиболее вероятным диагнозом было гиперосмолярное состояние вследствие декомпенсации сахарного диабета на фоне воспалительного процесса. Выраженная дегидратация пациентки, как причина ее сопорозного состояния, подтверждалась данными осмотра и лабораторно-инструментального исследования: сухость кожи и слизистых, малое количество мочи, признаки сгущения крови и преренальная острая почечная недостаточность. Вместе с тем отсутствие явных очаговых неврологических нарушений, клинически значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, лихорадки и нарушений гемодинамики не позволяли, на наш взгляд, связать тяжелое состояние пациентки с инсультом, инфарктом миокарда или септическим шоком. Дегидратация осложнилась развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, желудочно-кишечным кровотечением и геморрагическим шоком с летальным исходом. Данный клинический случай свидетельствует о том, что в дифференциальной диагностике заболеваний ключевым подходом является анализ клинической картины с точки зрения патогенеза нарушений. Разбор подобных клинических ситуаций может служить для врачей подспорьем в вопросах диагностики гиперосмолярного состояния.

Ключевые слова: гиперосмолярная кома, гиперосмолярное состояние, острая декомпенсация сахарного диабета

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.09.2024 г.

Одобрена рецензентом 01.11.2024 г.

Принята к публикации 25.11.2024 г.

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 76-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-76-80. EDN: WFCSDX

Abstract

Hyperosmolar hyperglycemic state is an acute complication of diabetes mellitus, the mortality rate of which reaches 50 %. One of the reasons for the unfavorable outcome is untimely diagnosis, which is often due to insufficient awareness of doctors regarding the features of clinical and laboratory manifestations of this diabetic complication. Hyperosmolar state often develops in older patients with polymorbidity, and neurological symptoms predominate in the clinical picture, which also complicates diagnosis and causes diagnostic errors. The article presents a clinical case of hyperosmolar hyperglycemic state, the diagnosis of which caused difficulties at all stages, including postmortem pathological examination. Initially, acute cerebrovascular accident was assumed, then the patient's severe condition was associated with acute myocardial infarction, and based on the results of the pathological examination, a conclusion was made about sepsis and septic shock. Review of the patient's medical history showed that the most probable diagnosis was hyperosmolar state, which developed as a result of decompensation of diabetes mellitus against the background of the inflammatory process. Severe dehydration of the patient, as the cause of her soporous state, was confirmed by the data of examination and laboratory and instrumental examination:

dry skin and mucous membranes, small amount of urine, signs of blood thickening and prerenal acute renal failure. At the same time, the absence of obvious focal neurological disorders, clinically significant changes in the cardiovascular system, fever and hemodynamic disturbances did not allow, in our opinion, to associate the patient's severe condition with acute cerebrovascular accident, myocardial infarction or septic shock. Dehydration was complicated by the development of disseminated vascular coagulation syndrome, gastrointestinal bleeding and hemorrhagic shock with a fatal outcome. This clinical case demonstrates that in differential diagnostics of diseases a more reliable approach is the analysis of the clinical picture from the point of view of the pathogenesis of disorders. Analysis of such clinical situations can serve as an aid for doctors in diagnosing hyperosmolar state.

Key words: *hyperosmolar coma, hyperosmolar state, acute decompensation of diabetes mellitus*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.09.2024

Reviewer approved 01.11.2024

Accepted for publication on 25.11.2024

For citation: L.M. Farkhutdinova Hyperosmolar Coma: Diagnostic Difficulties on the Clinical Example. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 76-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-76-80. EDN: WFCSDX

АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, БАК — биохимический анализ крови, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, КТ — компьютерная томография, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАК — общий анализ крови, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФГДС — фиброгастроуденоскопия, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние — острое осложнение сахарного диабета, которое характеризуется выраженной гипергликемией и связанными с этим обезвоживанием и нарушением сознания. В отличие от кетоацидотической гипергликемической комы данное нарушение встречается примерно в 10 раз реже, вместе с тем отличается высокой летальностью, которая достигает 50 %. Одна из причин — недостаточная осведомленность врачей, что вызывает сложности своевременной диагностики. Вместе с тем в литературе статей, освещающих эту тему, к сожалению, немного, а описания клинических случаев единичны.

Гиперосмолярная кома развивается при сахарном диабете 2-го типа, для которого характерна частичная сохранность секреции инсулина, чем обусловлено отсутствие кетонов. Развитие ее провоцируется факторами, способствующими обезвоживанию — острая патология желудочно-кишечного тракта с рвотой и поносом, тяжелый воспалительный процесс с повышением температуры, ограничение приема жидкости, ряд других факторов. При этом гипергликемия часто достигает более высоких цифр, чем при кетоацидотической коме, составляя 60–80 ммоль/л, поскольку в отсутствии кетонов пациент не испытывает ни тошноты, ни рвоты, что побудило бы его раньше обратиться за медицинской помощью. В связи с этим развивается обезвоживание более тяжелой степени, чем при кетоацидотической коме — дефицит жидкости может быть свыше 10 литров.

Пациенты с гиперосмолярным состоянием, как правило, люди старшего поколения, что в определенной степени связано с возрастными изменениями регуляции водно-электролитного обмена, предрасполагающими к обезвоживанию — снижение чувства жажды и ухудшение концентрационной способности почек. От тяжелой дегидратации в первую очередь страдает головной мозг, поэтому в клинике преобладают неврологические симптомы, которые часто ошибочно трактуются как цереброваскулярные нарушения. Характерно нарушение сознания от спутанности и потери ориентации до комы,

транзиторные очаговые симптомы — асимметрия лица (опущение угла рта), гемипарез, гемиплегия и др., возможны также судороги. Вместе с тем поражение нервной системы, как правило, не укладывается в четкий очаговый синдром, общемозговые нарушения более выражены, чем локальные, клиника изменчива и исчезает по мере купирования гиперосмолярности. Проведение компьютерной томографии головного мозга показано в том случае, если неврологические симптомы сохраняются, несмотря на уменьшение гиперосмолярности [1].

В диагностике гиперосмолярного гипергликемического состояния следует опираться на клинические и лабораторные признаки обезвоживания. Это сухая кожа и слизистые, уменьшение количества выделяемой мочи и ее темный насыщенный цвет. В общем анализе крови обнаруживаются такие признаки сгущения как повышенный гематокрит, увеличенный уровень эритроцитов. Для результатов биохимического исследования наряду с гипергликемией характерна гиперазотемия, обусловленная преренальной острой почечной недостаточностью. Выявляется также повышенный уровень натрия крови, результат исследования которого следует корректировать с учетом гипергликемии, поскольку увеличение уровня глюкозы крови влечет за собой повышение натриемии.

Для оценки скорректированного натрия применяется формула:

Скорректированный натрий = измеренный натрий + 1,6 (глюкоза ммоль/л – 5,5) / 5,5.

По данным биохимического анализа и скорректированного натрия можно судить об осмолярности плазмы крови, которая в норме составляет 285–295 мосмоль/л, а при гиперосмолярном состоянии — 330 и выше.

Осмолярность плазмы = 2 (натрий ммоль/л + калий ммоль/л) + глюкоза ммоль/л.

В отличие от кетоацидотической комы для гиперосмолярного состояния метаболический ацидоз не характерен, но в некоторых случаях ацидоз легкой степени возможен из-за накопления молочной кислоты, что обусловлено нарушением микроциркуляции и гипоксией тканей.

Тяжелое обезвоживание с выраженными микроциркуляторными нарушениями приводит также к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), что отражается в данных коагулограммы. ДВС влечет за собой развитие язв в пищеварительном тракте, которые могут осложняться кровотечением.

Причиной смерти чаще является острый циркуляторный коллапс, на вскрытии нередко обнаруживается распространенный тромбоз вследствие диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

Основными принципами лечения являются регидратация, инсулинотерапия и коррекция калия. Восполнение дефицита жидкости начинают с введения в течение часа 1 литра физиологического (0,9%) раствора NaCl, затем оценивают уровень скорректированного натрия. Если результат превышает 165 ммоль/л, регидратацию проводят 2,5% раствором глюкозы. При концентрации натрия 145–165 ммоль/л инфузионную терапию рекомендуется проводить гипотоническим (0,45%) раствором NaCl. При снижении скорректированного натрия до 145 ммоль/л продолжают введение физиологического раствора. Учитывая высокую чувствительность к инсулину при сахарном диабете 2-го типа, инсулинотерапия проводится очень малыми дозами — 0,5–2 ЕД/ч. Целевой уровень глюкозы крови — 13,9–16,7 ммоль/л, то есть выше, чем при диабетической кетоацидотической коме, когда целевая гликемия в первые сутки составляет 13–15 ммоль/л, что обусловлено более высоким риском отека мозга в случае гиперосмолярности. С необходимостью защиты мозга от отека связаны также рекомендации по скорости снижения гликемии — 4 ммоль/л в час, осмолярности плазмы — 3–5 мосмоль/л в час, а натриеми — 10 ммоль/л в сутки.

Дефицит калия обычно более выражен, чем при кетоацидотической коме, что обусловлено более тяжелым осмотическим диурезом. Коррекция его проводится под контролем уровня калия крови. Рекомендованная сопутствующая терапия — антибиотики широкого спектра действия из-за высокого риска развития инфекции, а также низкомолекулярные гепарины в связи с большой вероятностью тромбозов [2, 3].

Клинический случай

Пациентка Р., 74 лет, доставлена скорой помощью в приемный покой стационара 28.08.2021 в состоянии сопора. Состояние ухудшилось в течение последних 7–10 дней, когда стали нарастать вялость и заторможенность, вплоть до отсутствия реакции, что стало причиной вызова скорой помощи. Из анамнеза (со слов дочери) известно, что в течение 25 лет женщина страдала сахарным диабетом 2-го типа, 10 лет — артериальной гипертензией, 4 года назад у нее диагностирована деменция и 2 года назад — аритмия. Для коррекции сахара крови последние 2 года получала базис-болюсную инсулинотерапию, в связи с сердечно-сосудистой патологией — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), бета-блокатор (бисопролол) и антиагрегант (ацетилсалициловая кислота), по поводу деменции — нейротропный препарат (мемантин). Последний год уход за женщиной осуществляла сиделка.

При поступлении состояние расценено как тяжелое, уровень сознания — сопор. По данным осмотра

отмечены сухость кожных покровов и языка, сниженный тургор кожи. Артериальное давление (АД) составило 100 и 75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 65 в 1 мин, частота дыхания (ЧД) — 17 в 1 мин, сатурация — 96% (с подачей кислорода), температура — 36,4°C.

Общеклинический анализ крови (ОАК) выявил повышенный уровень эритроцитов — $6,34 \times 10^{12}/л$ (до $4,7 \times 10^{12}/л$, здесь и далее в скобках указаны референсные значения), гемоглобина — 177 г/л (до 140), гематокрита — 52,4% (до 42), лейкоцитов — $22,8 \times 10^9$ (до 8,5) и сниженное количество тромбоцитов — $154 \times 10^9/л$ (от 200). По результатам биохимического анализа крови (БАК) обнаружен повышенный уровень глюкозы — 55,96 ммоль/л (до 5,9), креатинина — 244 мкмоль/л (до 84), мочевины — 29,64 ммоль/л (до 6,7), натрия — 151 ммоль/л (до 145), С-реактивного белка (СРБ) — 98,07 мг/л (до 5), лактатдегидрогеназы — 453,1 МЕ/л (до 230), аспартатаминотрансферазы — 81,6 Ед/л (до 35), креатинфосфокиназы — 394,8 МЕ/л (до 170). В коагулограмме отмечалось повышение значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — 48,4 сек (до 37), индекса АЧТВ — 1,51 (до 1,2) и международного нормализованного отношения (МНО) — 1,25 (до 1,2). По данным общего анализа мочи — цвет темный, глюкозурия до 20 ммоль/л, следы белка — 0,033 г/л, в то время как ацетон отсутствовал.

Электрокардиография (ЭКГ) зарегистрировала фибрилляцию предсердий 85–180 в 1 мин без признаков повреждения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило множественные конкременты в просвете желчного пузыря, повышенную эхогенность и диффузную неоднородность структуры поджелудочной железы, неровность контура почек, неравномерность ренальной паренхимы и диффузную неоднородность эхогенности. Отмечено малое наполнение мочевого пузыря. Компьютерная томография (КТ) головного мозга и органов грудной клетки клинически значимых изменений не выявила.

На основании обследования сформулирован предварительный диагноз. Основной: Энцефалопатия сложного генеза (дисметаболическая, резидуальная) с умеренными когнитивными нарушениями, социально-бытовой дезадаптацией, нарушением уровня сознания до сопора. Не исключается острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия. Хроническая болезнь почек С4. Ишемическая болезнь сердца с нарушением ритма. Фибрилляция предсердий, тахисистолический вариант. Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность 2А.

В соответствии с диагнозом начато проведение интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения.

На следующий день, 29.08.2021, у пациентки появился черный стул, в связи с чем она осмотрена дежурным хирургом, проведена фиброгастроудоденоскопия (ФГДС), выявившая острый эрозивный эзофагит, состоявшееся кровотечение. Рекомендована противоязвенная и гемостатическая терапия.

Обращало внимание, что несмотря на состоявшееся кровотечение, в анализах крови взятых повторно 29 и 30.08.2021, сохранялся повышенный уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Оставался также

повышенным уровнем лейкоцитов, а число тромбоцитов снизилось до $80 \times 10^9/\text{л}$ (от 200). В результатах биохимического исследования сохранялись гиперазотемия, гиперферментемия, повышенный уровень СРБ. Уровень натрия крови составил 158 ммоль/л (до 145). Обнаружен также положительный тропонин I.

На третий день госпитализации, 30.08.2021, в данных неврологического статуса отмечено ограничение активных движений, больше в правой руке. Диагностировано ОНМК по ишемическому типу в левом каротидном бассейне. Для уточнения диагноза проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и эхокардиография (ЭхоКГ). По данным МРТ выявлены единичные субкортикальные очаги ишемии в правой затылочной и теменной долях по типу инфарктов. Атрофические изменения полушарий мозга. По результатам ЭхоКГ — уплотнение восходящего отдела аорты, фиброзных колец и створок аортального и митрального клапанов с включение кальция. Дилатация левого предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

С учетом клинических симптомов и изменений по МРТ диагноз пересмотрен, установлен основной диагноз: ОНМК по ишемическому типу в обоих каротидных бассейнах, кардиоэмболический подтип с правосторонним гемипарезом, моторной афазией, псевдобульбарным синдромом.

Пациентка получала инфузионную терапию (стерофундин), сахароснижающую (инсулин), мочегонную (фуросемид), антибактериальную (моксифлоксацин, цефотаксим), метаболическую (мексидол, цераксон), гиплипидемическую (аторвастатин), блокатор протонной помпы (омез), антикоагулянт (гепарин), бета-блокатор (метопролол), энтеральное питание (нутрикомп, вода). Объем инфузионной терапии составлял от 1500 до 2150 мл в сутки.

В динамике в ОАК от 31.08 и 01.09.2021 оставались повышенными показатели красной крови, лейкоцитов и сниженным количество тромбоцитов. По результатам БАК также сохранялись повышенные значения азотистых шлаков, ферментов, СРБ и натрия, уровень которого колебался от 150 до 163 ммоль/л (до 145). По данным коагулограммы отмечалось усугубление нарушений системы свертывания крови — АЧТВ составил 116,5 — 168 сек (до 37), индекс АЧТВ — 3,6–5,3 (до 1,2), МНО — 2,6 (до 1,2), протромбиновый индекс — 38% (от 75).

На пятый день госпитализации, 02.09.2021, в 8 утра у пациентки был жидкий стул с геморрагическим содержанием, появилась температура — 37°C , возросла ЧД до 20 в 1 мин и ЧСС до 90 в 1 мин, понизилось АД до 88 и 59 мм рт. ст., для поддержания гемодинамики начато введение вазопрессора — дофамин 10 мкг/кг/мин. Проведена ФГДС, в желудке обнаружена жидкость по типу «кофейной гущи» до 20 мл, на момент осмотра признаков активного кровотечения не было, сформулировано заключение: эрозивно-геморрагический эзофагит, атрофический гиперпластический гастрит. Пациентка осмотрена хирургом, диагностировавшим острый эрозивный эзофагит, осложненный состоявшимся кровотечением. В 8 ч 45 мин зафиксировано состояние клинической смерти, асистолия, реанимационные мероприятия оказались неэффективны. Биологическая смерть констатирована в 9 ч 15 мин.

В посмертном эпикризе основной диагноз вновь пересмотрен и изменен на ишемическую болезнь сердца, острый инфаркт миокарда неуточненной локализации от 02.09.2021, острая стадия, осложнение — кардиогенный шок. Конкурирующий диагноз: эрозивно-геморрагический эзофагит, осложненный желудочно-кишечным кровотечением неуточненного генеза и геморрагическим шоком III степени.

По результатам патологоанатомического исследования, обнаружены множественные апикальные абсцессы верхней и нижней челюсти, а также множественное органическое повреждение: некротический нефроз, центроlobулярные кровоизлияния в печени, острый эрозивно-язвенный гастроэнтерит, желудочно-кишечное кровотечение (посмертно около 300 мл сгустков крови в кишечнике), субплевральные кровоизлияния в легких, очаг некроза миокарда по задней стенке левого желудочка (2-й тип) $3,5 \times 2$ см давностью 3–5 суток, жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудов, кровоизлияния в корковое вещество почек, очаговые кровоизлияния в надпочечники, острое общее венозное полнокровие, отек легких, отек головного мозга.

Констатировано расхождение клинического и патологоанатомического диагноза. По мнению патологоанатомов, основной диагноз — острый гнойный периодонтит, гингивостоматит, осложненный одонтогенным сепсисом, синдромом системного воспалительного ответа (лейкоцитоз от 02.09.2021 — $22,8 \times 10^9/\text{л}$), множественным органическим повреждением, синдромом диссеминированного свертывания в фазе гипокоагуляции, отеком легких и головного мозга, непосредственная причина смерти — септический шок.

Сформулированные диагнозы, как клинический, так и патологоанатомический, требуют рассмотрения.

Обсуждение

В данном случае у пациентки в клинической картине преобладали общемозговые симптомы, в то время как признаки очагового поражения появились на третий день госпитализации и не соответствовали тяжести нарушения сознания, поэтому ОНМК было маловероятно, что подтвердилось результатами КТ, МРТ и патологоанатомического исследования. Тяжесть состояния пациентки не могла объясняться также и инфарктом миокарда, учитывая сохранную гемодинамику, отсутствие признаков повреждения миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ вплоть до 5-го дня наблюдения, когда наступил летальный исход. Эти обстоятельства свидетельствовали о необходимости поиска метаболических причин тяжелого состояния больной.

Диагноз «одонтогенный сепсис, осложненный септическим шоком», как основная причина заболевания также не убедителен в отсутствии лихорадки и нарушений гемодинамики у пациентки, находившейся в сопоре. Что касается лейкоцитоза, против гипотезы о его бактериальном генезе свидетельствует отсутствие воспалительных изменений в общем анализе крови в виде повышения скорости оседания эритроцитов и сдвига влево в лейкоцитарной формуле.

Наибольшее внимания заслуживает диагноз, приведенный в посмертном эпикризе как конкурирующий: «эрозивно-геморрагический эзофагит, осложненный

желудочно-кишечным кровотечением неуточненного генеза и геморрагическим шоком III степени». Действительно, геморрагическое содержимое в стуле, сопровождавшееся падением АД, свидетельствует о массивной кровопотере. Наступившая вслед за этим асистолия дает основание полагать, что именно геморрагический шок явился непосредственной причиной летального исхода. Генез желудочно-кишечного кровотечения, по-видимому, обусловлен ДВС-синдромом.

Можно предполагать, что события разворачивались следующим образом.

Развившийся острый гнойный периодонтит стал причиной декомпенсации сахарного диабета с выраженной гипергликемией. Позднее обращение за медицинской помощью, по-видимому, было связано с когнитивными нарушениями у пациентки, наличием у нее сенсорной диабетической нейропатии на фоне сахарного диабета с 25-летним стажем, маскирующей болевой синдром, а также, возможно, недооценкой состояния здоровья женщины со стороны ухаживающих лиц. Выраженная гипергликемия, достигавшая 55,96 ммоль/л, стала причиной тяжелого обезвоживания и развития гиперосмолярного состояния. О дегидратации пациентки свидетельствовали данные осмотра — сухая кожа со сниженным тургором, сухой язык, темная моча, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований — высокие показатели красной крови, азотистых шлаков, ферментов, натрия, малое наполнение мочевого пузыря.

Повышение уровня лейкоцитов также может быть связано с дегидратацией и повреждением тканей в результате выраженных нарушений микроциркуляции. Кроме того, лейкоцитоз могли провоцировать кровопотери, которые скорее всего имели место и на догоспитальном этапе, о чем свидетельствует обнаружение черного стула у пациентки на второй день госпитализации и выявление эрозивного повреждения слизистой пищевода по данным ФГДС. Кровопотери в свою очередь усугубляли дегидратацию, при этом показатели красной крови оставались в связи с тяжелой дегидратацией повышенными.

В соответствии с приведенными выше формулами, уровень скорректированного натрия в день поступления составил 160,8 ммоль/л, в то время как верхняя граница референсного интервала — 145, а осмолярность плазмы крови оказалась равной 389,52 мосмоль/л при норме до 295. Выраженное увеличение осмолярности привело к тяжелой дегидратации ткани мозга с нарушением сознания вплоть до сопора, а также к микроциркуляторным расстройствам и развитию ДВС-синдрома с тромбозами, тромбоцитопенией потребления, сниженными показателями свертывания крови. Следствием этих нарушений стали очаги инфаркта в головном мозге, в миокарде и эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, осложнившееся геморрагическим шоком. И хотя по данным патологоанатомического в кишечнике обнаружено около 300 мл крови, что не соответствует фатальной кровопотере, тяжелое состояние пациентки, а также ее преклонный возраст могут обуславливать более высокую чувствительность к кровопотере меньшего объема.

Представленный случай демонстрирует сложности диагностики гиперосмолярного состояния, несмотря на вовлеченность широкого круга специалистов и современные лабораторно-инструментальные возможности.

На наш взгляд, это свидетельствует о том, как важно интерпретировать клиническую картину через призму патофизиологических механизмов ее формирования [4, 5]. Именно такое понимание клинических симптомов позволяет более надежно избежать как переоценки, так и недооценки результатов лабораторно-инструментальных исследований, а также диагностических заблуждений, в том числе в диагностике гиперосмолярного состояния.

Список литературы / References:

1. Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология острых осложнений (комы) по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21(6): 444–454. doi: 10.14341/DM10028.
Majorov A.YU., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiology of acute complications (coma) according to the Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus of the Russian Federation (2013–2016). Diabetes Mellitus. 2018; 21(6): 444–454. doi: 10.14341/DM10028 [in Russian].
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.: 2023; 230 с. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. Shestakovej, A.YU. Majorova i dr. Issue 11. M.: 2023; 230 c. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042> [in Russian].
3. Лихачев В.А., Шилов А.И., Мешкова Н.В. и др. Методика выведения из гипергликемической комы. Многопрофильный стационар. 2018; 13(1): 49–51.
Lihachev V.A., Shilov A.I., Meshkova N.V. et al. Methodology of withdrawal from hyperglycemic coma. Multidisciplinary hospital. 2018; 13(1): 49–51. [In Russian].
4. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(1): 65–70.
Farhutdinova L.M. Primary hyperparathyroidism: problems and solutions. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2010; 5(1): 65–70. [In Russian].
5. Фархутдинова Л.М. Анализ клинических случаев как симуляционный подход в обучении врачей. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2024; S1: 56–60.
Farhutdinova L.M. Analysis of clinical cases as a simulation approach in training doctors. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2024; S1:56–60. [In Russian].

Информация об авторах

Фархутдинова Лейла Муратовна  — д.м.н., профессор кафедры терапии, общей врачебной практики и гериатрии ИРО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Институт развития образования, Уфа, e-mail: farkhutdinova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

Information about the authors

Leila M. Farkhutdinova  — MD, Professor, Department of Therapy, General Medical Practice and Geriatrics, Institute of Regional Studies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University», Institute for Education Development, Ufa, e-mail: farkhutdinova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

