

Сибирское медицинское обозрение

Siberian Medical Review

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

№ 6 (144), 2023





Сибирское медицинское обозрение

Ноябрь-декабрь 2023 **6** (144)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор А. В. Протопопов

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. О. Камарали

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярск В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Учетного совета КРАСГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-85289 от 30 мая 2023 г.

Адрес редакции, издателя:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-98-26, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 15.12.2023 г. Дата выхода в свет 20.12.2023 г.

Формат 60×84/8, п. л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 481. Тираж 1000 экз.

Свободная цена. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) - член-корр. РАН

А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор

Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент

И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор

О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

С. В. Прокопенко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. А. Соловьева (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) - член-корр. РАН

Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) - д. м. н., доцент

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - акад. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - акад. РАН

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Калининченко (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН

А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

П. А. Самогосов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН

М. Ф. Чернов (Токио, Япония) - д. м. н., профессор

А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН

А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

M. Gollasch (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор



SIX ISSUES
A YEAR

Was founded in 1918

Siberian Medical Review

November-December 2023 **6** (144)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor A. V. Protopopov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova
Doctor of Medical Science, Professor P. A. Shesternya

Managing editor

E. A. Romanova

Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor S. S. Dunaevskaya

Technical secretary

A. O. Kamarali

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS77-85289 dated May 30, 2023.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: half-yearly – 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»
Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079
Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru
Signed in printing 15.12.2023. Format 60+84/8, p.p. 9,5.
Offset printing. Ordering № 481. Print run 1000 copies.
Free price. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. A. Vizel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor
Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
Yu. L. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. V. Kozlov (Moscow, Russia) - Cand. Med. Sci., Associate Professor
I. V. Litvinenko (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
S. V. Prokopenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
I. A. Soloveva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS
D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Acad. of RAS
M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Acad. of RAS
A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor
I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
M. F. Chernov (Tokyo, Japan) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) - Acad. of RAS
A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor
M. Gollasch (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Казаков С. Д., Павлушкина Д. А., Каменских Е. М., Плотников Д. М., Алифирова В. М.</i> Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии	5
<i>Коваль М. В., Кудрявцева Е. В., Кондрашова Ю. К., Тагоев Ю. Ш.</i> Генетика миомы матки	16
<i>Сакович В. В., Ганкин М. И., Дробот Д. Б., Матюшин Г. В., Савченко Е. А., Сакович О. М.</i> Применение методики «Speckle tracking» для анализа функционального состояния камер сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки.....	25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тетенева А. В., Беспалова И. Д., Сердюков Н. А., Бодрова Т. Н., Веснина Ж. В., Тонких О. С., Нестерович С. В., Полякова Д. В., Дубаков А. В., Кошавцева Ю. И., Тетенев К. Ф., Иопла Е. А., Чомаева З. С.</i> Структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания ...	33
<i>Черных Е. М., Хасанова Н. М., Карякин А. А., Щепочкина М. С.</i> Социально-демографические особенности и структура коморбидной патологии у пациентов с инсультом в Архангельской области	41
<i>Малярчиков А. В., Емельянов А. С., Романюк С. В.</i> Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1	50
<i>Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Аверьянов А. Б.</i> Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов <i>SOCS 5</i> и <i>EGFR</i> у пациентов с аллергической бронхиальной астмой	56
<i>Воевода М. И., Корнеева Е. В.</i> Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра.....	61
<i>Taranushenko T. E., Tepper E. A., Manchuk V. T., Chen M. Yu.</i> Correction of anxiety in primary school children	69
<i>Мулера Т. А., Газиев Т. Ф., Баздырев Е. Д., Индукаева Е. В., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В., Агиенко А. С., Артамонова Г. В.</i> Современный взгляд на проблему дислипотеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области	75
<i>Пахомова Р. А., Клименко К. В., Козлов В. В.</i> Отдалённые результаты оригинального хирургического лечения пилонидальной кисты копчика.....	84
<i>Дуплякова П. Д., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.</i> Стратегия ведения и исходы инфаркта миокарда у пациентов 90 лет и старше.....	89
<i>Розанов И. Д., Михайлов И. В., Метелин В. Б., Василенко И. А., Сетдикова Г. Р., Балканов А. С.</i> Особенности нарушения коагуляционного гемостаза после резекции злокачественной глиомы головного мозга	95

МЕНЕДЖМЕНТ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Башкина О. А., Богданьянц М. В., Котельникова Е. В., Иванова В. Н., Ерачина С. А.</i> Оптимизация оказания скорой медицинской помощи: проблемы, пути решения.....	101
---	-----

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Ананьев В. А., Лубянский В. Г.</i> Результаты применения медикаментозно-хирургических методов коррекции нарушения гемодинамики почек у больных с деструктивным пиелонефритом	107
<i>Шкляев А. Е., Семеновых Е. А., Денисова Н. Ю., Кирьянов Н. А., Давлятшин Р. И.</i> Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики	112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Kazakov S. D., Pavlushkina D. A., Kamenskih E. M., Alifirova V. M.</i> Predictors of early haemorrhagic transformation of ischemic stroke after reperfusion therapy	5
<i>Koval M. V., Kudryavtseva E. V., Kondrashova Yu. K., Tagoev Yu. Sh.</i> Genetics of uterine fibroids	16
<i>Sakovich V. V., Gankin M. I., Drobot D. B., Matushin G. V., Savchenko E. A., Sakovich O. M.</i> Application of the «Speckle tracking» technique for the analysis of the functional state of the heart chambers in children with atrial septal defect	25

ORIGINAL RESEARCH

<i>Teteneva A. V., Bespalova I. D., Serdyukov N. A., Bodrova T. N., Vesnina Z. V., Tonkikh O. S., Nesterovich S. V., Poljakova D. V., Dubakov A. V., Koshchavtseva Yu. I., Tetenev K. F., Ioppa E. A., Chomaeva Z. S.</i> Structural and functional disorders of the bronchopulmonary system in patients with connective tissue dysplasia and malnutrition	33
<i>Chernykh E. M., Khasanova N. M., Karyakin A. A., Shchepochkina M. S.</i> Socio-demographic features and structure of comorbidity in patients with stroke in the Arkhangelskregion	41
<i>Malyarchikov A. V., Emelyanov A. S., Romanyuk S. V.</i> Genetic polymorphism of TOLL-like receptor-3 in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza	50
<i>Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Averyanov A. B.</i> Associations between single nucleotide polymorphisms of the <i>SOCS 5</i> and <i>EGFR</i> genes in patients with allergic bronchial asthma	56
<i>Voevoda M. I., Korneeva E. V.</i> Metabolic syndrome in young subjects residing in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra	61
<i>Taranushenko T. E., Tepper E. A., Manchuk V. T., Chen M. Yu.</i> Correction of anxiety in primary school children	69
<i>Mulerova T. A., Gaziev T. F., Bazdyrev E. D., Indukaeva E. V., Tsygankova D. P., Nakhratova O. V., Agienko A. S., Artamonova G. V.</i> The current view on the problem of dyslipoproteinemia. A spotlight on infrastructure parameters of Kemerovo region	75
<i>Pakhomova R. A., Klimenko K. V., Kozlov V. V.</i> Long-term outcomes of the new surgical method for treatment of pilonidal coccyx cyst	84
<i>Duplyakova P. D., Pavlova T. V., Duplyakov D. V.</i> Management strategy and outcomes of myocardial infarction in patients aged 90 years and older	89
<i>Rozanov I. D., Mikhailov I. V., Metelin V. B., Vasilenko I. A., Setdikova G. R., Balkanov A. S.</i> Features of coagulation hemostasis disorders after resection of malignant glioma of the brain	95

MANAGEMENT AND HEALTH ECONOMICS

<i>Bashkina O. A., Bogdanyants M. V., Kotelnikova E. V., Ivanova V. N., Erachina S. A.</i> Optimisation of emergency medical care: problems, solutions	101
--	-----

CASES FROM PRACTICE

<i>Ananiev V. A., Lubyansky V. G.</i> Results of the use of medical and surgical methods for correction of circulatory disorders in the kidney in patients with destructive pyelonephritis	107
<i>Shklyayev A. E., Semenovih E. A., Denisova N. Y., Kiryanov N. A., Davlyatshin R. I.</i> Clinical and anatomical characteristics of systemic amyloidosis with impairment of heart and kidneys: a clinical case	112



Научные обзоры / Scientific reviews

© КАЗАКОВ С. Д., ПАВЛУШКИНА Д. А., КАМЕНСКИХ Е. М., ПЛОТНИКОВ Д. М., АЛИФИРОВА В. М.

УДК 616.8-07

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15

Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии

С. Д. Казаков, Д. А. Павлушкина, Е. М. Каменских, Д. М. Плотников, В. М. Алифирова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. Основная цель терапии острейшей фазы ишемического инсульта – восстановление адекватного церебрального кровотока за счет артериальной реканализации, осуществляемой с помощью системной тромболитической терапии и/или эндоваскулярного хирургического лечения. Однако современные методы реперфузии повышают риск развития геморрагической трансформации очага ишемии, которая может приводить к увеличению неврологического дефицита и неблагоприятному исходу заболевания. Поэтому изучение предикторов геморрагической трансформации важно с точки зрения разработки способов прогнозирования ее риска у пациентов перед проведением реперфузионной терапии. Проведен обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed, Scopus за период с 1995 по 2023 год, рассматривающие возможные факторы риска геморрагической трансформации ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагическая трансформация, тромболитическая терапия, предикторы, прогноз, нейровоспаление.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Казаков СД, Павлушкина ДА, Каменских ЕМ, Плотников ДМ, Алифирова ВМ. Предикторы ранней геморрагической трансформации ишемического инсульта после реперфузионной терапии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15.

Predictors of early haemorrhagic transformation of ischemic stroke after reperfusion therapy

S. D. Kazakov, D. A. Pavlushkina, E. M. Kamenskih, D. M. Plotnikov, V. M. Alifirova

Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. The main goal of therapy for the most acute phase of ischaemic stroke is to restore adequate cerebral blood flow through arterial recanalisation carried out using systemic thrombolytic therapy and/or endovascular surgical treatment. However, modern methods of reperfusion increase the risk of developing haemorrhagic transformation of the ischaemic focus, which can lead to an increase in neurological deficit and an unfavourable outcome of the disease. Therefore, the study of predictors of haemorrhagic transformation is important from the standpoint of developing methods for predicting its risk for patients before performing reperfusion therapy. A review of the literature sources contained in the databases of the RSCI, Google Scholar, PubMed, Scopus for the period from 1995 to 2023, considering possible risk factors for haemorrhagic transformation of ischaemic stroke, was carried out.

Key words: ischaemic stroke, haemorrhagic transformation, thrombolytic therapy, predictors, prognosis, neuroinflammation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kazakov SD, Pavlushkina DA, Kamenskih EM, Plotnikov DM, Alifirova VM. Predictors of early haemorrhagic transformation of ischemic stroke after reperfusion therapy. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-5-15

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является важнейшей медико-социальной проблемой современной системы здравоохранения. Несмотря на относительное снижение заболеваемости и смертности от ИИ в последние десятилетия, абсолютные значения указанных показателей ежегодно увеличиваются, что в первую очередь обусловлено ростом общей численности мировой популяции и доли пожилого населения в ней. По данным международного проекта по изучению глобального бремени заболеваний (Global Burden Diseases) в 2019 г в мире было зарегистрировано 7,63

млн случаев ИИ, из которых 3,29 млн (43 %) привели к летальному исходу [1]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации, где несмотря на значительные успехи в борьбе с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), уровни заболеваемости и смертности от инсульта остаются высокими и составляют 2,85 и 0,4 на 1000 населения, соответственно¹. У порядка 50 % пациентов после ОНМК сохраняется стойкий остаточный неврологический дефицит, что делает ИИ основной

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

причиной инвалидизации среди людей старше 65 лет. Неблагоприятный исход ИИ зачастую связан с развитием геморрагической трансформации (ГТ) – спонтанным вторичным кровоизлиянием в зону инфаркта головного мозга, являющимся опаснейшим осложнением ИИ¹. Частота встречаемости ГТ по некоторым данным может достигать 40 % всех случаев ИИ и, как правило, ее развитие ассоциировано с проведением системной тромболитической терапии (сТЛТ) или механической эндоваскулярной реканализации [2]. Учитывая это, точная оценка риска ГТ крайне важна в первые часы начала ИИ перед проведением интервенционных вмешательств с целью оперативной коррекции тактики лечения. В связи с этим, актуальным направлением в области современной ангионеврологии остается изучение предикторов ГТ для разработки прецизионного способа ее прогнозирования.

Патогенез и классификация ГТ

Несмотря на гетерогенность природы ИИ, ключевым патогенетическим механизмом развития ГТ является дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Уже через несколько секунд от начала ишемии происходит значительное снижение синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и активности Na^+/K^+ АТФазы, что запускает каскад клеточных и метаболических процессов, сопровождающихся развитием оксидативного стресса и нейровоспаления, вызывающих гибель нейронов и нарушающих целостность ГЭБ [3]. В свою очередь, повышенная проницаемость ГЭБ приводит к экстравазации крови в паренхиму головного мозга [4].

В зависимости от морфологических признаков, обнаруженных на компьютерной томограмме (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) ECASS (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study Group) II подразделяет ГТ: геморрагический инфаркт 1 и 2 типа (ГИ-1 и ГИ-2), паренхиматозные гематомы 1 и 2 типа (ПГ-1 и ПГ-2) [5]. ГИ-1 проявляется небольшими рассеянными гиперденсивными включениями, обусловленными петехиями, занимающими <1/3 ишемизированной территории. ГИ-2 представляет собой сливные петехии, вовлекающие >1/3 зоны инфаркта, но без масс-эффекта. ПГ1 и ПГ2 – это гиперденсные гомогенные образования в зоне инфаркта с масс-эффектом, занимающие >30 % и <30 % зоны инфаркта, соответственно. В зависимости от наличия ухудшения клинического состояния пациента вследствие внутримозгового кровоизлияния выделяют симптоматическую ГТ (сГТ) и бессимптомную ГТ. В большинстве исследований сГТ характеризуется, как ГТ, приведшая к увеличению неврологического дефицита у больного на ≥ 4 балла по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [6].

Клинические предикторы геморрагической трансформации

К клиническим факторам риска ГТ относят: пожилой возраст, этническую принадлежность, предшествующие инсульты, время от начала реперфузионной терапии, коморбидные состояния, в частности фибрилляцию предсердий (ФП), артериальную гипертензию (АГ) на момент поступления или гипертоническую болезнь в анамнезе, нарушения углеводного и жирового обмена, избыточную массу тела [3,7–10].

Согласно данным, полученным в ретроспективном исследовании Pande et al. (2019) средний возраст, ассоциированный с высоким риском ГТ, приходится на 65-68 лет ($p=0,001$) [11]. Однако также отмечено, что пациенты старше 80 лет после проведения сТЛТ больше подвержены риску ГТ [7]. Еще к одной демографической характеристике, являющейся предиктором ГТ, можно отнести принадлежность к азиатской популяции. Влияние демографических параметров оценивалось в исследованиях, проведенных в Сингапуре и Юго-Восточной Азии, где было выявлено, что частота ГТ в азиатских популяциях выше, чем у европеоидных [11].

Степень нарушения морфологической структуры ГЭБ напрямую зависит от продолжительности ишемии [12]. Сокращение времени от момента развития ИИ до реперфузии является определяющим в клиническом исходе заболевания [13]. В связи с этим возможность проведения реперфузионных методик строго ограничена временными рамками терапевтического окна, так как их применение за его пределами увеличивает риск сГТ [2]. Кроме того, риск развития ГТ зависит от степени тяжести неврологического дефицита, которая в большинстве случаев прямо пропорциональна объему инфаркта [7, 14, 15]. Snehá E. Thomas et al. (2021) приводит данные, согласно которым средний балл 9,9-14,0 против 5,9-6,0 по NIHSS ассоциирован с риском ГТ [7].

ФП играет значительную роль в возникновении кардиоэмболического ИИ [3,16]. Данный подтип ИИ ассоциирован с высоким риском ГТ, особенно у пациентов получавших сТЛТ. Продемонстрировано, что у пациентов с ФП более выражена степень гипоперфузии, частота и степень тяжести ГТ, по сравнению с пациентами, не страдающими ФП [7, 17, 18]. По результатам исследования Pande S.D. et al. (2020) 102 (19,4 %) из 527 пациентов с ИИ страдали ФП, а у 55 (53,9 %) из 102 произошла ГТ [11]. Наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний также увеличивает вероятность возникновения ГТ [8, 17].

Прием антикоагулянтов или антиагрегантов ассоциирован с повышенным риском ГТ, в особенности

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

у пациентов, которым была проведена сТЛТ [17]. Согласно действующим рекомендациям, проведение сТЛТ возможно лишь через 48 ч спустя после приема последней дозы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с сохраненной почечной функцией и при терапии варфарином в случае, если международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,7^1$. Дискуссионным остается вопрос по поводу времени начала применения антикоагулянтов для пациентов с ИИ на фоне ФП ввиду высокого риска как рецидива ИИ, так и ГТ. Влияние раннего и позднего назначения НОАК у пациентов с ФП и ИИ в настоящее время изучается в крупных рандомизированных клинических исследованиях [16]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по проблемам сердца (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциации по лечению инсульта (American Stroke Association, ASA), назначение НОАК для пациентов с ИИ и ФП оправдано в течение 4-14 дней после начала инсульта, а для пациентов с ГТ рекомендуется более позднее их назначение [7, 19]. Недавно опубликованные результаты исследования Kimura et al. (2022) продемонстрировали возможность назначения НОАК пациентам с ИИ на фоне ФП в первые 4 дня от начала заболевания используя модифицированное правило Динера [20]. В 2018 г. в рекомендации АНА/ASA внесли изменения в рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ИИ: у пациентов с малым инсультом двойная антитромбоцитарная терапия в течение 21 сут., которая была начата в течение 24 ч. от начала появления симптомов, может быть эффективной для ранней вторичной профилактики инсульта в период до 90-х суток с момента ИИ [10, 19].

Повышенное артериальное давление (АД), как хроническое, так и на момент возникновения инсульта также связано с ГТ. Поэтому в стандартных протоколах по оказанию помощи пациентам с инсультом выделен пункт о снижении АД ниже 185/110 мм рт. ст. перед проведением сТЛТ¹. В исследовании Snehá E. Thomas et al. (2021) показано, что нестабильное систолическое АД в течение первых 6 ч. после сТЛТ было ассоциировано с тяжелой ГТ [7]. Повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. в диапазоне систолического АД 140-180 мм рт. ст. увеличивает риск ГТ [11].

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ожирение также являются важными факторами риска ГТ [8, 21]. СД 2 увеличивает риск развития инсульта в 5 раз у женщин и в 2-3 раза у мужчин [22, 23]. Повышенный риск ГТ у пациентов с ИИ на фоне СД 2 связана нарушением архитектоники микрососудистого русла и эндотелиальной дисфункцией [23]. В исследованиях авторов, составляющих прогностические шкалы риска

ГТ, СД является одним из наиболее встречающихся факторов риска [8, 24].

Нейровизуализационные предикторы геморрагической трансформации

Обязательной частью диагностики ИИ является проведение нейровизуализации головного мозга для верификации диагноза и определения возможности проведения реперфузионной терапии. Проведение КТ или МРТ головного мозга позволяет исключить другие возможные причины остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, прежде всего, спонтанное внутримозговое кровоизлияние. Вероятность развития ГТ обратно взаимосвязана с размером инфаркта [7]. Кроме того, в ряде исследований были описаны нейровизуализационные предикторы ГТ при использовании различных мультимодальных протоколов.

Признаки на нативной КТ

Факторами риска ГТ, обнаруживаемыми на бесконтрастной КТ в первые часы ИИ, являются признаки ранней ишемии головного мозга, появление которых обусловлено быстрым развитием цитотоксического отека [25]. К ним относят появление участков пониженной плотности в веществе головного мозга, снижение дифференцировки между серым и белым веществом (симптом островковой полоски и обскуррация чечевицеобразных ядер), сглаживание корковых борозд, уменьшение ликворных пространств [26].

Установлено, что обширное ишемическое повреждение головного мозга, определяемое уже в дебюте ИИ, является предиктором сГТ и неблагоприятного исхода заболевания. Так, по результатам исследования von Kummer et al. (1997) было разработано правило 1/3, ограничивающее проведение сТЛТ при выявлении гиподенсивной зоны, охватывающей $>1/3$ бассейна средней мозговой артерии (СМА) ввиду высокого риска сГТ [19, 26]. Однако впоследствии, применение правила 1/3 в клинической практике стало затруднительным ввиду сложности достоверной оценки границ гиподенсивности ввиду невысокой чувствительности бесконтрастной КТ в первые часы ИИ [27, 28].

Для количественной оценки распространенности и протяженности ранних признаков ишемии паренхимы мозга была разработана шкала ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score), оценивающая наличие очагов гиподенсивности в 10 регионах бассейна СМА. В оригинальном исследовании прогностической ценности методики ASPECTS, суммарный балл ≤ 7 по шкале в 14 раз (95 % ДИ 18-117) увеличивал риск сГТ у пациентов с ИИ после сТЛТ по сравнению с пациентами, имеющих балл >7 [29]. Однако ретроспективная оценка данных исследования NINDS (The

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke) продемонстрировала, что указанное дихотомическое деление шкалы ASPECTS не имело прогностической ценности в определении риска сГТ [27, 30, 31]. По результатам вторичного анализа данных исследования ECASS II сумма баллов <7 у пациентов ассоциирована лишь с радиологически обнаруживаемой ГТ, но не сГТ [27, 31, 32]. По данным Broocks et al. (2023) проведение сТЛТ у пациентов с ASPECTS 0-4 6 связано с развитием сГТ [33]. Более того, в исследовании Chen et al. (2022) было показано, что применение шкалы ASPECTS для оценки нативной КТ, проведенной через час после тромбоэкстракции, имеет лучшую прогностическую ценность в определении риска ГТ (AUC 0,811), чем оценка по указанной шкале перед эндоваскулярным вмешательством (AUC 0,599, $p < 0,05$) [34]. Разработан вариант rs-ASPECTS для оценки зон пониженной плотности паренхимы мозга в бассейне задней циркуляции, однако применение этой методики для количественной оценки ранних ишемических изменений инфратенториальных структур на нативной КТ затруднительно из-за костных артефактов на уровне задней черепной ямки и обладает низкой чувствительностью. Тем не менее, получены данные о взаимосвязи rs-ASPECTS в других нейровизуационных модальностях с риском развития ГТ [35].

В исследовании Batchelor et al. (2017) использовали качественную оценку гиподенсивных зон, характеризуя степень снижения их рентгенологической плотности: 1-я степень – слабо выраженное снижение плотности; 2-я степень – гиподенсивность серого вещества в формирующемся очаге ишемии аналогична сигналу от контралатерального белого вещества; 3-я степень – плотность серого вещества с ранними ишемическими изменениями меньше, чем у контралатерального белого вещества. Так, у пациентов с гиподенсивными участками 2-й или 3-й степени наблюдали повышенный риск развития ПГ (AUC 0,69; 95 % ДИ 0,61-0,77, $p = 0,004$) [36].

Другим ранним признаком ИИ является симптом гиперденсивной или сверхплотной СМА. Данный радиологический маркер ИИ в бассейне обусловлен повышением плотности проксимальных отделов СМА, что характерно для острого тромбоза М1 сегмента СМА [37]. Гиперденсивность СМА на нативной КТ, выполненной перед сТЛТ, ассоциирована с тяжелым неврологическим дефицитом и неблагоприятным исходом заболевания [38]. В исследовании Guo et al. (2018) симптом гиперденсивной СМА являлся независимым предиктором ГТ после сТЛТ (отношение шансов = 5,32, 95 % ДИ: 2,16-13,11, $p < 0,001$) [39].

Признаки на КТ-ангиографии

КТ-ангиография путем исследования распределения контрастного вещества в сосудах головного мозга позволяет выявить локализацию окклюзии краниального сосуда, а также определить состояние коллатерального кровообращения, низкая степень развития которого ассоциирована с повышенным риском ГТ. Для оценки коллатерального кровотока при ИИ вследствие окклюзии СМА разработана шкала CS (Collateral Score). Критерии шкалы CS представлены в табл. 1. Высокий балл по шкале CS отражает хороший статус коллатерального кровообращения в зоне ишемии [5].

С помощью шкалы CBS (Clot Burden Score) возможно оценить внутрисосудистое расположение и протяженность тромба (табл. 2). Более низкий балл по шкале отражает проксимальную локализацию окклюзии и/или ее значительную протяженность, что снижает вероятность успешной реканализации и приводит к формированию крупного очага инфаркта [5]. В исследовании Yogendrakumar et al. (2019) балл по шкале CBS <3 являлся предиктором ГТ после эндоваскулярного лечения ИИ (чувствительность 41 %, специфичность 82 %, ОШ 3,12, 95 % ДИ 1,36–7,15) [40].

КТ-перфузия

Перфузионная КТ позволяет оценить функциональное состояние паренхимы головного мозга, а именно дифференцировать ядро инфаркта от зоны

Таблица 1
Критерии оценки по шкале Collateral Score

Table 1

Collateral Score Criteria

Статус коллатерального кровообращения в бассейне СМА	Балл
Отсутствие коллатерального кровоснабжения на всей окклюзированной территории СМА	0
Коллатеральное кровоснабжение ≤50 %, но >0 % окклюзированной территории СМА	1
Коллатеральное кровоснабжение >50 %, но <100 % окклюзированной территории СМА	2
Коллатеральное кровоснабжение 100 %	3

Таблица 2
Критерии оценки по шкале Clot Burden Score

Table 2

Clot Burden Score Criteria

Локализация тромба в бассейне передней циркуляции	Балл
Супраклиноидный сегмент внутренней сонной артерии (ВСА)	2
Проксимальный отдел М1 сегмента СМА	2
Дистальный отдел М1 сегмента СМА	2
Инфраклиноидный сегмент ВСА	1
Первая ветвь М2 сегмента СМА	1
Вторая ветвь М2 сегмента СМА	1
Сегмент А1 передней мозговой артерии (ПМА)	1

пенумбры, что имеет критическое значение для принятия решения касательно целесообразности проведения реперфузионной терапии. Крупная зона необратимых ишемических изменений, на перфузионных картах, построенных на основе параметров CBV (cerebral blood volume) и CBF (cerebral blood flow) ассоциирована с высоким риском ГТ после реперфузии. По данным метаанализа Adebayo et al. (2020) были установлены следующие пороговые значения перфузионных показателей, являющихся предикторами ГТ: $CBV < 0,5$ мл/100 г; $rCBV = ,09$; $rCBF < 0,48$; T_{max} (time-to-maximum) > 14 с; $rMTT$ (mean transit time) $1,3$; TTP (time to peak) $0,27$ с, характеризующие тяжелейшую гипоперфузию, а также BBBP (blood-brain barrier permeability) > 7 мл/100 г/мин.; среднее PS (permeability surface) vol. $0,23$ мл/100 г/мин.; $PS_{infarct}$ vol. $0,84$ мл/100 г/мин.; $rPS_{score} = 1,12$, свидетельствующие о высокой проницаемости ГЭБ [41].

Мультимодальная МРТ

Описаны факторы риска развития ГТ на МРТ, визуализируемые в ее различных режимах. Во-первых, зона ишемических изменений > 100 мл в режиме диффузионно-взвешенных изображений (Diffusion-weighted imaging, DWI) и наличие и/или раннее появление гиперинтенсивного сигнала в зоне инфаркта в режиме инверсионного восстановления с подавлением сигнала от жидкости (Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) головного мозга связано с развитием ГТ [5, 42]. В исследовании Sakakibara et al. (2020) несоответствие DWI-FLAIR коррелировало с более низким риском сГТ и лучшими функциональными результатами у пациентов с ИИ после механической тромбэкстракции [6]. По данным Shinoda et al. (2017) пороговое $rACD$ (apparent diffusion coefficient) значение $< 0,6$ может обладать прогностической ценностью для оценки риска ГТ [43]. T2 взвешенные изображения очень чувствительны в определении церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). По данным некоторых исследований обнаружение > 10 ЦМК повышает риск развития сГТ, однако имеются и противоположные данные [5]. МРТ-перфузия, как и КТ-перфузионное исследование, способна определить границы между жизнеспособной и нежизнеспособной паренхимой головного мозга, и имеет аналогичные индикаторы ГТ в виде низких значений CVB, CBF и увеличенных T_{max} и BBBP [5, 44].

Лабораторные предикторы ГТ

Продемонстрировано, что повышенный уровень глюкозы был ассоциирован с высоким риском ГТ и неблагоприятным исходом ИИ. Desilles et al. (2017) провели экспериментальное исследование на крысах ($n=32$) с повышенным и нормальным уровнем глюкозы в крови и показали, что у крыс с гипергликемией после реканализации была высокая скорость

развития ГТ и неполная реперфузия [45]. Кроме того, у таких крыс была более выражена воспалительная реакция крови, что, по мнению авторов, связано также с повышенным риском ГТ. Гипергликемия активирует воспалительное звено патогенеза повреждения ГЭБ, путем увеличения синтеза матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) эндотелиоцитами и лимфоцитами, а также способствует развитию оксидативного стресса [18, 45]. Guanfeng Lu et al. (2018) сообщают о том, что у пациентов с исходным уровнем глюкозы в крови $> 11,1$ ммоль/л риск ГТ составляет 36 %, по сравнению с 9 % у пациентов с сывороточным уровнем глюкозы $< 11,1$ ммоль/л [46].

Среди электролитов в развитии ГТ особое внимание уделяется магнию. Cheng et al. (2021) провели ретроспективное исследование ($n=242$) и показали, что у пациентов с ГТ был обнаружен более низкий уровень магния в плазме крови по сравнению с пациентами без ГТ ($0,81 \pm 0,08$ против $0,85 \pm 0,08$ ммоль/л, $p=0,007$) [47]. Магний является эндогенным нейропротектором, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, защищая тем самым сосудистый эндотелий от повреждения. Кроме того, он принимает участие в коагуляции, активируя X фактор свертывания крови, а также увеличивая адгезию тромбоцитов к коллагену вне зависимости от их активации [47]. Следовательно, низкий уровень магния в крови у пациентов с ИИ после сГЛТ, вероятно, связан с дисфункцией собственной антиоксидантной системы организма.

В исследовании Xing et al. (2014) у пациентов с ИИ, которым была проведена сГЛТ, повышенный уровень глобулина в крови был ассоциирован с риском возникновения ГТ ($n=41$) [48]. По-видимому, это связано с тем, что в ходе нейровоспалительной реакции, индуцированной ИИ, вырабатываются провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО)- α), которые активируют выработку в печени белков острой фазы, большинство из которых относятся к семейству глобулинов (С-реактивный белок, $\alpha 2$ -макроглобулин, фибриноген) [17]. По мнению Cho et al. (2013) альбуминурия после сГЛТ может отражать распространенное повреждение эндотелия сосудов. Автор связывает альбуминурию с реакцией организма на стресс, вызванный ИИ. Чем выше значение альбумин-креатининового соотношения в моче, тем больше тяжесть ГТ. Кроме того, комбинированное применение альбумина и альтеплазы может минимизировать негативные эффекты сГЛТ [49].

Несколько исследований демонстрируют связь между уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общим холестерином (ОХ). Pande et al. (2018)

в своем исследовании (n=527) показал, что пациенты с низкими показателями ЛПНП и ОХ при поступлении в клинику чаще были подвержены высокому риску ГТ [11]. Yang et al. проанализировали липидный профиль у 248 пациентов с ИИ и выявили, что у всех пациентов с ГТ (n=35) был низкий уровень ЛПНП и ОХ [7]. В исследовании Wang и др. (2019) было проанализировано соотношение ЛПНП/ЛПВП у пациентов с ИИ (n=1239), которое было значительно ниже у пациентов с ГТ по сравнению с пациентами без ГТ [7]. Вероятно, это связано с тем, что низкий уровень липидов в крови приводит к нарушению целостности нейроваскулярной единицы, в результате чего происходит экстравазация крови за пределы ГЭБ и возникновение ГТ.

Кроме того, гибель нервных клеток и повышенная проницаемость ГЭБ в условиях ишемии приводят к попаданию в системный кровоток нейроспецифичных биомаркеров, которые отражают тяжесть повреждения паренхимы мозга и могут быть использованы в качестве предикторов ГТ. Белок S100 β – индикатор повреждения ГЭБ, который является кальций-связывающим астроцитарным белком [7, 18, 50]. Повышение его уровня в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в крови связано как с повреждением астроцитов, так и с процессами реструктуризации нервной ткани [18, 51]. S100 β выполняет роль глиального модулятора. Известно также, что белок может локализоваться в других типах нервных клеток (олигодендроциты, эпендимоциты и др.). Являясь маркером астроцитарного повреждения, повышение уровня данного белка в СМЖ указывает на серьезное повреждение глиальной ткани. В высоких концентрациях S100 β оказывает нейротоксическое и провоспалительное действие, усиливая повреждение головного мозга, вызванное ишемией. Santos et al. (2018) показали, что высокий уровень S100 β нарушает олигодендрогенез, что приводит к снижению процесса миелинизации [52]. Было показано, что высокий уровень его в крови у пациентов после сТЛТ был ассоциирован с высоким риском ГТ (чувствительность 92,9 %) [46, 53].

Глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), секретируемый активированными астроцитами исключительно в пределах центральной нервной системы, был также значительно повышен у пациентов с ГТ, по сравнению с группой пациентов без ГТ после ИИ [46]. Белок секретируется астроцитами и является основным белком цитоскелета данных клеток. GFAP изучался в качестве маркера повреждения центральной нервной системы (ЦНС), особенно при черепно-мозговой травме. Белок выделяется в межклеточное пространство и ЦСЖ в момент активации астроцитов. Однако уровень GFAP

в сыворотке крови был в слишком малых количествах для того, чтобы использовать его в качестве прогностического показателя риска ГТ [54].

Определение компонентов ГЭБ в плазме крови может также помочь в прогнозировании ГТ. О повреждении ГЭБ могут свидетельствовать наличие белков плотных контактов в крови, в частности zonula occludens 1, клаудина 5, окклюдина и соотношение белков клаудин 5/zonula occludens 1 [18, 46]. Согласно данным Guanfeng Lu et al. (2018) высокая отрицательная прогностическая ценность была показана для трех последних белков 95,5 %, 94,5 %, 95,9 %, соответственно [46].

Фибронектин, синтезируемый эндотелиоцитами, может сигнализировать о сосудистом повреждении. По данным метаанализа Krishnamoorthy et al. (2022) было показано, что при повышении его концентрации >3,6 мг/мл с чувствительностью 100 % и специфичностью 60 % можно судить о риске ГТ у пациентов после сТЛТ [50].

Избыточная активность нейровоспаления как предиктор развития ГТ

В настоящее время активно изучается роль индуцированного ишемией нейровоспаления в повреждении ГЭБ, выраженность которого зависит от свойств как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, и баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, секретируемыми микроглией, астроцитами, эндотелием мозговых капилляров, а также мигрирующими в зону ишемии лейкоцитами. Микроглия или резидентные макрофаги ЦНС – ключевой регулятор иммунного ответа и фенотипический подразделяется на два типа М1 и М2. М1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-1 β , ФНО- α , индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и ММП-9, ММП-3, ММП-2, разрушающие плотные контакты и базальную мембрану ГЭБ [55].

Основным источником ММП-9 в острейшей стадии ИИ являются дегранулирующие нейтрофилы. В связи с этим значительный подъем уровня ММП-9 в крови в ранний период ИИ может служить предиктором ГТ. Уровень ММП-9 >140 нг/мл может свидетельствовать о высоком риске ГТ с чувствительностью 87 %, специфичностью 90 %, с положительной прогностической ценностью 61 % и с отрицательной прогностической ценностью 97 % [46]. В подострой стадии МПП преимущественно секретируются за счет мозговых источников (микроглия, астроциты) [4].

Одним из маркеров, свидетельствующих об активации лейкоцитов, является липокалин-2. Известно, что он способен формировать комплекс с ММП-9, защищая тем самым белок от деградации, что

способствует повреждению ГЭБ [17]. Следовательно, значительное повышение уровня липокалина-2 может быть предиктором ГТ.

ФНО- α способен индуцировать продукцию ММП-9 лейкоцитами/нейтрофилами периферической крови, микроглией, эндотелиоцитами и астроцитами, увеличивая риск ГТ [18, 46]. Кроме того, совместно с ИЛ-1 и другими цитокинами ФНО- α активирует ММП-3, которая в свою очередь превращает проММП-9 в активную ММП-9 [46].

Для М2 макрофагов, напротив, установлена противовоспалительная активность – эти клетки синтезируют медиаторы, ингибирующие воспалительную реакцию ЦНС, например ИЛ-10 и ИЛ-38 [55]. Иммуносупрессивные свойства также описаны для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-19, ИЛ-33 [56]. В недавнем исследовании Rafe et al. (2021) продемонстрировано, что повышение сывороточной концентрации ИЛ-38 после сТЛТ благоприятно влияет на исход ИИ в 3-месячном периоде [57]. Установлено, что ИЛ-38 ингибирует Th-1 и Th-17 механизмы иммунного ответа и увеличивает образование Treg клеток, что вызывает супрессию воспалительной реакции при аутоиммунных заболеваниях [58]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что ИЛ-38 потенциально может уменьшать выраженность нейровоспаления при ИИ и обладать нейропротективными свойствами, способствуя сохранению целостности ГЭБ. Однако клинических исследований с целью установления взаимоотношений между риском ГТ и уровнем ИЛ-38 в периферической крови не проводилось.

Также перспективным предиктором ГТ, отражающим активность нейровоспаления, может быть растворимая форма CD163 (soluble CD163, sCD163), являющийся мембранным скавенджер-рецептором макрофагов типа М2, участвующим в клиренсе комплексов гемоглобин/гаптоглобин и защите тканей от окислительного повреждения. Установлено, что сывороточный уровень sCD163 повышен у пациентов с ИИ по сравнению со здоровыми добровольцами, что, вероятнее всего, связано с увеличенной экспрессией CD163 на поверхности микроглии и активации ADAM17 – протеазы, субстратом которой является CD163 [59]. Более того, увеличение уровня sCD163 было ассоциировано с уменьшением абсолютного количества лимфоцитов, и наоборот, с повышением абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов в периферической крови, что свидетельствует о иммуносупрессивной активности sCD163 [60].

Заключение

Оценка вероятности риска сГТ является сложной практической проблемой, ограничивающей применение современных методов реперфузии. Важнейшая информация о клеточных и молекулярных

механизмах и биомаркерах ГТ после ишемического инсульта получена в доклинических и клинических исследованиях. Исходные параметры КТ и МРТ кажутся многообещающими для прогнозирования будущей ГТ и могут иметь значение при выборе оптимального терапевтического вмешательства. Тем не менее, универсальной и надежной методики расчета вероятности развития ГТ после реперфузионной терапии в настоящее время не существует, и необходимы дополнительные исследования для оценки клинических, лабораторных и нейровизуализационных факторов риска. Интересным также представляется изучение механизмов, регулирующих активность иммунного ответа при ИИ. Полученные знания в дальнейшем могут быть использованы для создания высокоточного способа определения индивидуального риска ГТ за счет комбинированной оценки ее различных предикторов и для разработки таргетных препаратов, уменьшающих выраженность отдельных звеньев провоспалительных реакций, способствующих повреждению ГЭБ, что позволит осуществлять профилактику ГТ и увеличить эффективность сТЛТ.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке Гранта РФ «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение № 23-25-00342 от 17.01.2023.

Литература / References

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):661955. DOI:10.3389/fneur.2021.661955
3. Feske SK. Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine*. 2021;134(12):1457-1464. DOI:10.1016/j.amjmed.2021.07.027
4. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, Machado C, Santo G, Silva F, Ferreira L, Santana I, Sargento-Freitas J. Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*. 2020;(11):594672. DOI:10.3389/fneur.2020.594672

5. Yang M, Tang L, Hu Z, Tang X. Application of Neuroimaging for the Prediction of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;52(1): 1-10. DOI:10.1159/000524749
6. Sakakibara F, Yoshimura S, Numa S, Uchida K, Kinjo N, Morimoto T. Diffusion-Weighted Imaging-Fluid-Attenuated Inversion Recovery Mismatch Is Associated with 90-Day Functional Outcomes in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovascular Diseases*. 2020;49(3):292-300. DOI:10.1159/000508369
7. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Vascular Medicine*. 2021;(2021):4244267. DOI:10.1155/2021/4244267
8. Петров МГ, Кучеренко СС, Топузова МП. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. [Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. (In Russian)] DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50
9. Романенко АВ, Элла ЮС. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021; (1), 18-26. [Romanenko AV, Jella JuS. Mechanisms of hypoxic-ischemic brain damage in stroke, ways of correction. *Nervous diseases*. 2021; (1), 18-26. (In Russian)] DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12303
10. Федин АИ, Бадалян КР. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):95-100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(82):95100. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro201911908295
11. Pande SD, Win MM, Khine AA, Zaw EM, Manoharraj N, Lolong L, Tin AS. Haemorrhagic transformation following ischaemic stroke: A retrospective study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5319. DOI:10.1038/s41598-020-62230-5
12. von Kummer R. Time Is Brain. *Stroke*. 2019;50(3): 552-553. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.024214
13. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, Campbell BCV, Muir K, Demchuk AM, Bracard S, Davalos A, Guillemin F, Jovin TG, Menon BK, Mitchell PJ, Brown S, White P, Majoie BLM, Saver JL, Hill MD, HERMES Collaborators. Rapid Alteplase Administration Improves Functional Outcomes in Patients With Stroke due to Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2019;50(3):645-651. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021840
14. Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e18995. DOI:10.1097/MD.00000000000018995
15. Lee JS, Bang OY. Collateral Status and Outcomes after Thrombectomy. *Translational Stroke Research*. 2023;14(1):22-37. DOI:10.1007/s12975-022-01046-z
16. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*. 2021;41(4):348-364. DOI:10.1055/s-0041-1726332
17. Хасанова ДР, Калинин МН, Ибатуллин М.М., Рахимов ИИШ. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2): 47-59. [Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov IS. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification; pathogenesis; predictors and effect on the functional outcome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019; 13 (2): 47-59 (In Russian)] DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6
18. Laszlo JM, Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vascular Diseases and Therapeutics*. 2017; 2(4): 2-25. DOI: 10.15761/VDT.1000130
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211
20. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M, Werring DJ, Yamagami H, Nagao T, Yoshimura S, Polymeris A, Zietz A, Engelter ST, Kallmünzer B, Cappellari M, Chiba T, Yoshimoto T, Shiozawa M, Kitazono T, Koga M, SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical «1-2-3-4-Day» Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022;53(5):1540-1549. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.036695
21. Jiang Y, Han J, Spencer P, Li Y, Vodovoz SJ, Ning MM, Liu N, Wang X, Dumont AS. Diabetes mellitus: A common comorbidity increasing hemorrhagic

transformation after tPA thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Brain Hemorrhages*. 2021;2(3):116-123. DOI: 10.1016/j.hebst.2020.11.004

22. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12-2):58-64. [Maksimova MYu, Airapetova AS. Gender differences in stroke risk factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(122):5864. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro201911912258

23. Wolf V, Abdul Y, Li W, Ergul A. Impact of diabetes and ischemic stroke on the cerebrovasculature: A female perspective. *Neurobiology of Disease*. 2022;(167):105667. DOI:10.1016/j.nbd.2022.105667

24. Демин ТВ, Нефедьева ДЛ, Володюхин МЮ. Оценка риска неблагоприятного исхода после тромболитической терапии ишемического инсульта с помощью прогностических шкал. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(1):54-60. [Deomin TV, Nefedyeva DL, Volodukhin MYu, Khasanova DR, Mukharlyamova EM. Adverse outcome risk assessment after thrombolysis for ischemic stroke using prognostic score. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12 (1): 54-60. (In Russian)] DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).54-60

25. Bechstein M, Meyer L, Breuel S, Faizy TD, Hanning U, van Horn N, McDonough R, Fiehler J, Broocks G. Computed Tomography Based Score of Early Ischemic Changes Predicts Malignant Infarction. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):669828. DOI:10.3389/fneur.2021.669828

26. Elsaid N, Mustafa W, Saied A. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. *The Neuroradiology Journal*. 2020;33(2):118-133. DOI:10.1177/1971400919900275

27. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in Clinical Practice: What have We Learned? *International Journal of Stroke*. 2009;4(5):354-364. DOI:10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x

28. Mikhail P, Le MGD, Mair G. Computational image analysis of nonenhanced computed tomography for acute ischaemic stroke: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(5):104715. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104715

29. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670-1674. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02237-6

30. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(10):2110-2115. DOI:10.1161/01.STR.0000181116.15426.58

31. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Frontiers in Neurology*. 2017;(7):245. DOI:10.3389/fneur.2016.00245

32. Tanaka K, Matsumoto S, Furuta K, Yamada T, Nagano S, Takase KI, Hatano T, Yamasaki R, Kira JI. Modified diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score including deep white matter lesions predicts symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Journal Of Thrombosis And Thrombolysis*. 2020;50(1):174-180. DOI: 10.1007/s11239-019-01979-7

33. Broocks G, McDonough R, Bechstein M, Hanning U, Brekenfeld C, Flottmann F, Kniep H, Nawka MT, Deb-Chatterji M, Thomalla G, Sporns P, Yeo LL, Tan BY, Gopinathan A, Kastrup A, Politi M, Papanagiotou P, Kemmling A, Fiehler J, Meyer L, German Stroke Registry – Endovascular Treatment (GSR-ET). Benefit and risk of intravenous alteplase in patients with acute large vessel occlusion stroke and low ASPECTS. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2023;15(1):8-13. DOI:10.1136/neurintsurg-2021-017986

34. Chen L, Xu Z, Zhang C, Ji Y, Huang X, Yang W, Zhou Z, Wang S, Wang Kai, Luo B, Wang J. Post-ASPECTS based on hyperdensity in NCCT immediately after thrombectomy is an ultra-early predictor of hemorrhagic transformation and prognosis. *Frontiers in Neurology*. 2022;(13):887277. DOI:10.3389/fneur.2022.887277

35. Filep RC, Marginean L, Stoian A, Bajko Z. Diagnostic and prognostic computed tomography imaging markers in basilar artery occlusion (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(3):954. DOI:10.3892/etm.2021.10386

36. Batchelor C, Pordeli P, d'Esterre CD, Najm M, Al-Ajlan FS, Boesen ME, McDougall C, Hur L, Fainardi E, Shankar JJS, Rubiera M, Khaw AV, Hill MD, Demchuk AM, Sajobi TT, Goyal M, Lee TY, Aviv RI, Menon BK. Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy. *Stroke*. 2017;48(6):1548-1553. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.016616

37. Kang Z, Wu L, Sun D, Zhou G, Wu X, Qiu H, Mei B, Zhang J. Proximal hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of asymptomatic hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy: a multicenter retrospective study. *Journal of Neurology*. 2023;270(3):1587-1599. DOI:10.1007/s00415-022-11500-5

38. Shi C, Killingsworth MC, Bhaskar SMM. Prognostic capacity of hyperdense middle cerebral artery sign in anterior circulation acute ischaemic stroke patients receiving reperfusion therapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2022;122(2):423-435. DOI:10.1007/s13760-021-01720-3
39. Guo YJ, Zhu JY, Hong Y, He L. Hyperdense Middle Cerebral Arteries Sign Detected by Multi-mode CT in Acute Ischemic Stroke: A Cohort Study. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*. 2018;49(5):743-748.
40. Yogendrakumar V, Al-Ajlan F, Najm M, Puig J, Calleja A, Sohn SI, Ahn SH, Mikulik R, Asdaghi N, Field TS, Jin A, Asil T, Boulanger JM, Hill MD, Demchuk AM, Menon BK, Dowlathshahi D. Clot Burden Score and Early Ischemia Predict Intracranial Hemorrhage following Endovascular Therapy. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(4):655-660. DOI:10.3174/ajnr.A6009
41. Adebayo OD, Culpan G. Diagnostic accuracy of computed tomography perfusion in the prediction of haemorrhagic transformation and patient outcome in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *European Stroke Journal*. 2020;5(1):4-16. DOI: 10.1177/2396987319883461
42. Kim Y, Luby M, Burkett NS, Norato G, Leigh R, Wright CB, Kern KC, Hsia AW, Lynch JK, Adil MM, Latour LL. Fluid-Attenuated Inversion Recovery Hyperintense Ischemic Stroke Predicts Less Favorable 90-Day Outcome after Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2021;50(6):738-745. DOI: 10.1159/000517241
43. Shinoda N, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, Kuroyama T, Kuramoto Y, Matsumoto M, Hirai O, Ueno Y. Prediction of hemorrhagic transformation after acute thrombolysis following major artery occlusion using relative ADC ratio: A retrospective study. *Journal of Neuroradiology*. 2017;44(6):361-366. DOI:10.1016/j.neurad.2017.07.003
44. Suh CH, Jung SC, Cho SJ, Woo DC, Oh WY, Lee JG, Kim KW. MRI for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiologica*. 2020;61(7):964-972. DOI:10.1177/0284185119887593
45. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V, Journé C, Delbosc S, Ducroux C, Boisseau W, Louedec L, Di ML, Loyau S, Jandrot-Perrus M, Potier L, Michel JB, Mazighi M, Ho-Tin-Noé B. Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation. *Stroke*. 2017;48(7):1932-1940. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017080
46. Lu G, He Q, Shen Y, Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *The International Journal of Neuroscience*. 2018;128(1):79-89. DOI:10.1080/00207454.2017.1349766
47. Cheng Z, Huang X, Muse FM, Xia L, Zhan Z, Lin X, Cao Y, Han Z. Low Serum Magnesium Levels Are Associated With Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2020;11. DOI:10.3389/fneur.2020.00962
48. Xing Y, Guo ZN, Yan S, Jin H, Wang S, Yang Y. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy. *Neuroscience Bulletin*. 2014;30(3):469-476. DOI:10.1007/s12264-013-1440-x
49. Yang M, Tang L, Bing S, Tang X. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients. *Neurological Sciences*. 2023;44(4):1281-1288. DOI: 10.1007/s10072-022-06544-4
50. Krishnamoorthy S, Singh G, Jose KJ, Soman B, Foerch C, Kimberly WT, Millán M, Świtońska M, Maestrini I, Bordet R, Malhotra K, Mechtouff L, Sylaja PN. Biomarkers in the Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2022;51(2):235-247. DOI:10.1159/000518570
51. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, Corvino V, Geloso MC. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*. 2019; 148(2):168-187. DOI:10.1111/jnc.14574
52. Santos G, Barateiro A, Gomes CM, Brites D, Fernandes A. Impaired oligodendrogenesis and myelination by elevated S100B levels during neurodevelopment. *Neuropharmacology*. 2018;(129):69-83. DOI:10.1016/j.neuropharm.2017.11.002
53. Krishnamoorthy S, Sylaja PN, Sreedharan SE, Singh G, Damayanthi D, Gopala S, Madhusoodanan UK, Ramachandran H. Biomarkers predict hemorrhagic transformation and stroke severity after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2023;32(1):106875. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106875
54. Luger S, Jæger HS, Dixon J, Bohmann FO, Schaefer J, Richieri SP, Larsen K, Hov MR, Bache KG, Foerch C; BE FAST III Study Group. Diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 serum concentrations for differentiating acute intracerebral hemorrhage from ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2020;33(1):39-48. DOI: 10.1007/s12028-020-00931-5
55. Ma G, Pan Z, Kong L, Du G. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers. *International Immunopharmacology*. 2021;(90):107216. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107216

56. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, Chen J, Qiu S. Interleukins and Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*. 2022;(13):828447. DOI:10.3389/fimmu.2022.828447

57. Zare Rafie M, Esmailzadeh A, Ghoreishi A, Tahmasebi S, Faghihzadeh E, Elahi R. IL-38 as an early predictor of the ischemic stroke prognosis. *Cytokine*. 2021;(146):155626. DOI:10.1016/j.cyto.2021.155626

58. Xie L, Huang Z, Li H, Liu X, Zheng SG, Su W. IL-38: A New Player in Inflammatory Autoimmune Disorders. *Biomolecules*. 2019;9(8):345. DOI:10.3390/biom9080345

59. Sun H, Zhang X, Ma J, Liu Z, Qi Y, Fang L, Zheng Y, Cai Z. Circulating Soluble CD163: A Potential Predictor for the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2021;(12):740420. DOI:10.3389/fneur.2021.740420

60. O'Connell GC, Treadway MB, Tennant CS, Lucke-Wold N, Chantler PD, Barr TL. Shifts in leukocyte counts drive the differential expression of transcriptional stroke biomarkers in whole blood. *Translational Stroke Research*. 2019;10(1):26-35. DOI: 10.1007/s12975-018-0623-1

Сведения об авторах

Казаков Станислав Дмитриевич, ассистент НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований» Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(961)8900677; e-mail: docstastomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>

Павлушкина Дарья Айдашовна, лаборант НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(923)4356887; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>

Каменских Екатерина Михайловна, ассистент НОЛ «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(953)9135093; e-mail: kamenskih.em@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>

Плотников Денис Маркович, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8893827; e-mail: dmarkych@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Алифиров Валентина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8500240; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Author information

Stanislav D. Kazakov, Assistant of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(961)8900677; e-mail: docstastomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>

Darya A. Pavlushkina, Laboratoian of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(923)4356887; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>

Ekaterina M. Kamenskih, Assistant of the Living Lab of Population Research, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(953)9135093; e-mail: kamenskih.em@ssmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>

Denis M. Plotnikov, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, PhD, Siberian State Medical University; Phone: +7(913)8893827; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: dmarkych@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Valentina M. Alifirova, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8500240; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

Дата поступления: 28.02.2023

Дата рецензирования: 30.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 28 February 2023

Revision Received 30 October 2023

Accepted 30 November 2023

© КОВАЛЬ М. В., КУДРЯВЦЕВА Е. В., КОНДРАШОВА Ю. К., ТАГОЕВ Ю. Ш.

УДК 618.141

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Генетика миомы матки

М. В. Коваль, Е. В. Кудрявцева, Ю. К. Кондрашова, Ю. Ш. Тагоев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург 620028, Российская Федерация

Резюме. Миома матки (ММ) – это доброкачественный, гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. Большой интерес представляет генетическая природа этого заболевания.

Цель исследования. На основании анализа научной литературы выделить генетические механизмы развития и роста ММ и наиболее частые генетические варианты, встречающиеся при этих опухолях.

Материал и методы. Для поиска анализируемых источников литературы использовались сайты PubMed, Elibrary, КиберЛенинка. Отбирались статьи за период с 2017 по 2022 год. Для поиска использовались комбинации ключевых слов: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids, генетика миомы матки, лейомиома, патогенез миомы матки.

Результаты. На сегодняшний день имеются сведения о генах (гены факторов роста, метаболизма и рецепции женских половых гормонов, цитокинов, матричных металлопротеиназ, ферментов метаболизма ксенобиотиков), полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития ММ. Однако в современной генетике при выявлении генетической предрасположенности к заболеваниям анализ конкретных генетических полиморфизмов отходит на второй план. В настоящее время проводится много научных работ с применением полногеномных методов исследования. Полногеномные методы исследования выявили три основных генетических триггера миомы матки: мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (MED12); мутации в гене АТ-крючка 2 группы высокой мобильности (HMG2); инактивация гена фумарагидратазы (FH). Кроме того, при ММ в клетках опухоли имеются цитогенетические изменения. На этом основана «многоэтапная» гипотеза развития опухолей, согласно которой функция (или дисфункция) ряда генов в множественных локусах приводит к опухолевому росту.

Заключение. Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии миомы матки. Однако несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ММ, проблема еще недостаточно решена и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, MED12, генетический полиморфизм, ESR1, гены цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Коваль МВ, Кудрявцева ЕВ, Кондрашова ЮК, Тагоев ЮШ. Генетика миомы матки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):16-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Genetics of uterine fibroids

M. V. Koval, E. V. Kudryavtseva, Yu. K. Kondrashova, Yu. Sh. Tagoev

Ural State Medical University, Yekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. Uterine fibroid is a benign hormone-sensitive proliferating tissue consisting of phenotypically altered smooth muscle cells of the myometrium. The genetic nature of this disease is of great interest.

The aim of the research. Based on analysis of scientific literature, to identify the role of genetic mechanisms in formation and growth of uterine fibroids and the most common genetic variants of these tumours.

Material and methods. Such websites as PubMed, eLibrary and CyberLeninka were used to search for the literatures to analyse. The articles selected were published within the period from 2017 to 2022. The combinations of keywords used for the search were: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids.

Results. Currently, there is information regarding genes (genes of growth factors, of metabolism and reception of female sex hormones, cytokine genes, matrix metalloproteinase genes, genes of xenobiotic metabolism enzymes) the polymorphism of which is associated with an increased risk of uterine fibroids. However, in modern genetics, while identifying genetic predisposition to diseases, the analysis of individual specific genetic polymorphisms fades into the background. Currently, many studies are conducted using genome-wide research methods. Genome-wide research methods revealed three main genetic triggers of uterine fibroids: mutations in the gene of the mediator complex subunit 12 (MED12); mutations in the high-mobility group AT-hook 2 (HMG2) gene; inactivation of the fumarate hydratase (FH) gene. In addition, against the background of uterine fibroids, there are cytogenetic changes in tumour cells. This is the basis of the “multi-stage” hypothesis of tumour development, according to which the function (or dysfunction) of a number of genes in multiple loci leads to tumour growth.

Conclusion. Genetic predisposition plays an important role in development of uterine fibroids. Despite the significant progress of modern medicine in diagnosis and treatment of uterine fibroids, the problem has not been solved yet requiring further investigation.

Key words: uterine fibroids, leiomyoma, MED12, genetic polymorphism, ESR1, cytokine genes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Koval MV, Kudryavtseva EV, Kondrashova YuK, Tagoev YuSh. Genetics of uterine fibroids. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):16-24. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-16-24

Введение

Миома матки (далее – ММ) – это доброкачественный, моноклональный, гормоночувствительный пролиферат, образованный фенотипически измененными гладкомышечными клетками миометрия. Эти опухоли представляют из себя образования округлой формы, размеры которых могут быть от нескольких миллиметров до массивных узлов диаметром несколько десятков сантиметров. ММ редко встречается до менархе, у женщин старше 30 лет частота встречаемости миомы составляет 35-40 % [1,2]. На фоне дефицита половых стероидных гормонов, который начинается в менопаузе, рост миомы матки, как правило, прекращается, что говорит о значимой роли гормонов яичников в патогенезе этого заболевания.

Хотя ММ матки имеет доброкачественное течение, она может являться причиной различных гинекологических нарушений у женщин репродуктивного возраста, вызывать маточные кровотечения, тазовые боли, осложнения беременности и бесплодие. Это образование является наиболее распространенной причиной гистерэктомии [2, 3, 4].

ММ считается мультифакторным заболеванием, причины ее возникновения разнообразны: нарушение метаболизма половых гормонов, наличие хронических инфекционных заболеваний, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, аборт и кюретаж полости матки в анамнезе, а также генетические мутации. Патогенетические механизмы развития ММ до конца не известны. В настоящее время все больший интерес представляет генетическая природа этого заболевания. На сегодняшний день в медицину широко внедряются молекулярно-генетические методы исследования, в результате чего появляются принципиально новые данные о причинах возникновения и развития ММ и об особенностях генома, что подтверждает роль наследственности в развитии этой болезни [5, 6].

В пользу генетической предрасположенности к ММ говорит тот факт, что ее распространенность неодинакова среди женщин различных этнических групп. Частота ММ непропорционально выше у женщин афроамериканского происхождения. Даже с учетом индекса массы тела, паритета, социально-экономического статуса и других факторов риска для афроамериканок характерна более высокая заболеваемость, более крупные размеры опухоли, более тяжелые клинические проявления и более ранний возраст возникновения заболевания, чем для женщин латиноамериканского, европейского или азиатского происхождения. К 50 годам ММ обнаруживается более чем у 80 % афроамериканок (по сравнению с 70 % среди женщин европеоидной расы) [7, 8].

Детальный анализ механизмов развития и роста ММ поможет сделать вывод о взаимосвязи с генетическими факторами, дальнейшее исследование которых позволит обнаружить маркеры для выявления заболевания на ранних этапах. Данная работа направлена на выделение генетических механизмов развития ММ, которые могут быть использованы в практической медицине с целью выявления групп риска и проведения в них профилактических мероприятий.

Цель: на основании анализа научной литературы выделить генетические механизмы развития и роста ММ и наиболее частые генетические варианты, встречающиеся при этих опухолях.

Задачи: проанализировать научную литературу, посвященную генетическим механизмам развития миомы матки; выявить основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием миомы матки; определить основные триггеры опухоли, выявляемые при геномном секвенировании; выявить цитогенетические мутации, встречающиеся в клетках данной опухоли.

Поиск источников литературы для анализа проводился на сайтах PubMed, Elibrary, КиберЛенинка. Отбирались статьи за период с 2017 по 2022 год. Были использованы комбинации ключевых слов: uterine fibroids, leiomyoma, genetics of uterine fibroids, генетика миомы матки, лейомиома, патогенез миомы матки (рис. 1).

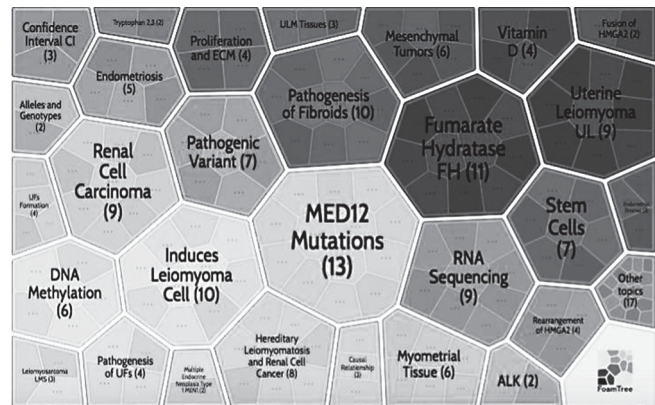


Рисунок 1. Матрица ключевых слов.
Figure 1. Keyword matrix.

Опираясь на популяционные исследования распространенности заболевания, можно говорить о том, что важнейшую роль в развитии миомы играет генетическая предрасположенность – примерно у 5–10 % женщин наблюдается «семейная форма» ММ. Существует несколько линий доказательств генетической предрасположенности к развитию ММ: женщины, чьи родственники первой степени родства страдали данной патологией, имеют повышенную заболеваемость; монозиготные близнецы имеют более

высокую конкордантность, чем дизиготные; распространенность ММ зависит от этнической принадлежности женщины [4, 9, 10].

На данный момент проведен ряд исследований по функциональному картированию, в которых удалось подтвердить связь ММ более чем со 100 генами, продукты которых участвуют в различных метаболических путях [5].

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов, патогенетически ассоциированных с развитием миомы матки

В ходе множества исследований были определены генетические варианты, которые могут быть непосредственной причиной развития ММ. Кроме того, удалось выявить гены, связанные с конкретными формами, тяжестью и особенностями клинических проявлений заболевания. Генная сеть ММ представлена на рис. 2.

Заболеваемость ММ среди женщин репродуктивного возраста и регрессия узлов после менопаузы являются доказательствами зависимости миомы от стероидных гормонов яичников. Это позволяет предположить, что определенную роль в развитии генетической предрасположенности к ММ могут играть гены половых гормонов и их рецепторов, поэтому им было уделено особое внимание исследователей при поиске генов-кандидатов миомы матки [11].

Ген рецептора эстрогена – *ESR1* локализован в локусе 6q25.1. Самыми изученными вариантами данного гена являются Т397С и А351G в интронной области. Полиморфизм *ESR1* вызывает изменение гормональной чувствительности клеток, вплоть до ее полной утраты. Японские авторы в своем исследовании показали,

что полиморфизм интронной области *ESR1* (PvuII) ассоциирован с повышенным риском развития ММ [12]. По данным О.Б. Алтухова 2020 года частота аллеля А гена рецептора эстрогена *ESR1* (С453-351А>G) была в 1,13 раза выше в группе женщин с ММ по сравнению с группой контроля [11, 12]. Помимо этого, данные литературы говорят о том, что аллель Т гена *ESR1* (1029 Т>С), входящий в состав комбинации полиморфизмов, связан с изменением уровня эстрогена в плазме крови и служит фактором риска возникновения изолированной ММ [13]. Генетический вариант Т -397Т>С *ESR1* является фактором риска развития ММ среди женщин, принадлежащим к разным этническим группам [11]. Выявлено, что аллель Т в -397 положении гена *ESR1* связан с повышением экспрессии гена и количества эстрогена за счет изменения связывания транскрипционных факторов [19]. Связь трех полиморфных локусов гена *ESR1* с формированием ММ согласуется с функциональным значением этого гена в организме. Следует отметить, что в матке преобладающей формой эстрогеновых рецепторов является именно продукт гена *ESR1*, известна его связь с активной пролиферацией [11, 12, 13].

В результате клинических, биохимических, гистологических и фармакологических исследований роли прогестерона и его рецепторов отводится все более важная роль в развитии и росте ММ [14]. Ген рецептора прогестерона – *PGR* картирован на хромосоме 11q22. Возникновение таких генетических мутаций как, например, Alu-инсерция в интроне 7, ведет к появлению неполноценных форм *PGR* с измененными свойствами лиганд- и гормон-связывающих областей, что вызывает нарушение действия прогестерона

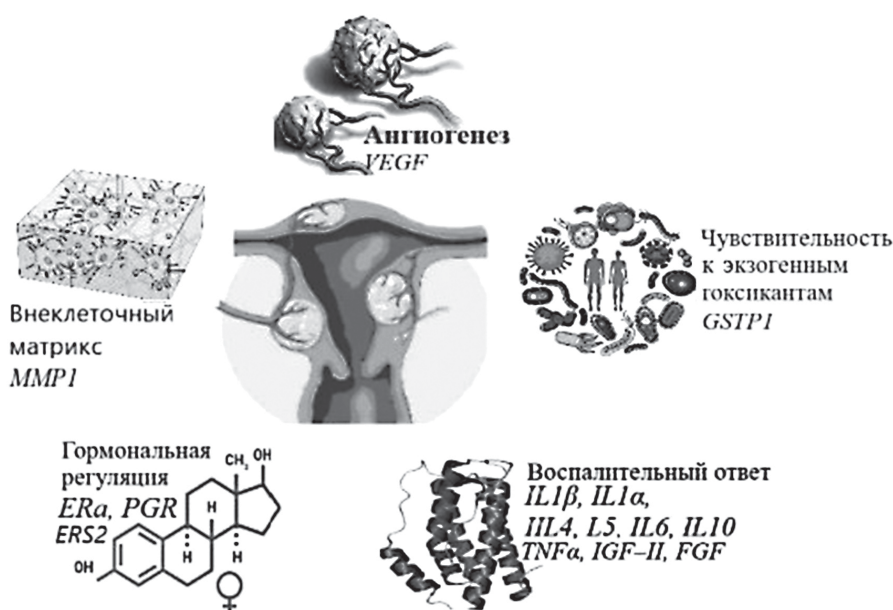


Рисунок 2. Гены-кандидаты миомы матки.
Figure 2. Candidate genes for uterine fibroids.

в тканях. Появление этого полиморфизма ведет к избыточному образованию В-изоформы рецептора, которая служит более мощным фактором транскрипции. В ходе ряда исследований было выявлено, что аллель G полиморфизма 1415-11113G>T PGR связан со сниженным риском заболеваемости ММ. Аллель G ассоциирован с уменьшением количества рецепторов прогестерона в клетках молочной железы, что минимизирует ее ответ на действие этого гормона. Наряду с молочной железой, прогестерон оказывает антипролиферативное действие и на матку, что объясняет протективный эффект аллеля G в формировании ММ. Ген рецептора прогестерона PGR регулирует индукцию дифференцировки клеток и отвечает за торможение эстроген-зависимой клеточной пролиферации [11, 12, 13].

Важное место среди гипотез о патогенезе развития заболевания занимает возможное влияние иммунологических и воспалительных механизмов на мышечные и соединительнотканые клетки матки, развивающихся в результате действия провоспалительных цитокинов. Цитокины – это группа гормоноподобных белковых соединений, участвующих в формировании воспаления и иммунного ответа [15, 16]. Ген *IL6*, расположенный на коротком плече 7-й хромосомы (7p15) и отвечающий за синтез интерлейкина-6, имеет сложную регуляцию транскрипции. На данный момент обнаружена взаимосвязь полиморфизма *IL6* -174G>C с развитием ММ [15, 16]. В результате функциональных генетических исследований было обнаружено, что у носителей генотипа CC уровень интерлейкина-6 более высокий, что может быть причиной развития неспецифического воспалительного процесса в тканях матки [15]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в том числе и интерлейкина-6, влияет на образование сосудистых факторов роста и ангиогенез в тканях матки, стимулируя экспрессию гена *VEGF* (фактора роста эндотелия сосудов), влияющего на процесс неоангиогенеза. Кроме того, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов способно угнетать апоптоз, создавая благоприятные условия для роста опухоли. В других исследованиях также показана роль других генов интерлейкинов в развитии миомы матки: *IL10* (-592C>A), *IL5* (-746 T>C), *IL4* (-590C>T), *IL1β* (-511T>C), *IL1α* (T889C) [9, 15, 17, 18, 19, 20].

Фактор роста сосудистого эндотелия (Vascular endothelial growth factor, *VEGF*) – гликопротеин с гепаринсвязывающей способностью, который продуцируется эпителиальными и интерстициально-стромальными клетками в верхнем слое эндометрия. Функция данного фактора заключается в связывании с тирозинкиназными рецепторами и стимуляции клеточного иммунного ответа. Экспрессия гена *VEGF*

является важным триггером, определяющим уровень *VEGF* в плазме крови. Имеющиеся данные указывают на роль 5-*UTR-460* полиморфизма гена *VEGF* в патогенезе ММ [20, 21].

Еще одной возможной причиной развития ММ является воздействие генов факторов роста опухоли, когда под их действием происходит избыточный синтез внеклеточного матрикса. Обнаружены популяционные особенности распределения частот аллелей и генотипов гена фактора некроза опухоли α (*TNF α*) [26, 35]. В ряде исследований наблюдалось различное распределение генотипов гена *TNF α* -308 A/G, при этом частота генотипа AA была выше в более молодой (≤ 35 лет) группе пациенток с ММ. [9, 15, 17, 18, 19, 20, 21].

Инсулиноподобные факторы роста представляют собой низкомолекулярные белки, которые имеют структурное сходство с проинсулином. Они участвуют в стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток разных тканей. Инсулиноподобный фактор роста II типа (*IGF-II*) регулирует процессы активации митотической активности клеток и играет медиаторную роль, что говорит о его важном значении в патогенезе ММ. Выявлено, что частоты аллелей и генотипов генов этой генной сети различаются у пациенток с ММ и без нее. В частности, Биличенко М.В. и соавт. (2013) исследовали полиморфизм гена *IGF II*, и показали, что А-аллель в 3123 положении гена (3123 G/A) у женщин с ММ встречался значительно реже, что указывает на его возможную роль в качестве протектора при развитии этой опухоли. Носители AA-генотипа имеют сниженный уровень инсулиноподобного фактора роста II типа. Это приводит к понижению активности митоза в клетках, имеющих мезодермальное происхождение [19, 22].

Многими авторами роль в прогрессии ММ отводится повышенной экспрессии гена *FGF* (ростового фактора фибробластов) и гена *FGFR* (ген рецептора ростового фактора фибробластов). *FGF* повышает экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и проявляет синергизм с ним в процессе ангиогенеза, локализуется во внеклеточном матриксе и участвует в регуляции продукции коллагеназы, активатора плазминогена, оказывает влияние на экспрессию молекул клеточной адгезии [1, 3].

При изучении частотного распределения генотипов полиморфизма гена *FGFII* 754 C/G выявлено следующее: в группе женщин с ММ много чаще встречается гомозиготный CC-генотип, а GG-генотип преобладает у здоровых женщин. То есть генотип CC увеличивает риск развития ММ, а генотип GG обладает протективным действием относительно риска развития данного заболевания [1, 2, 19, 20, 23, 24].

Гладкомышечные клетки и фибробласты имеют моноклональную природу, растут из одной материнской клетки и участвуют в образовании миоматозного узла. По мере деления происходит формирование клетками-предшественницами «зоны роста», которая состоит из незрелых гладкомышечных клеток. Вследствие гиперплазии «зон роста» запускаются процессы образования коллагеновых волокон и гладкомышечных пучков с дальнейшей их гипертрофией и активным прорастанием сосудов.

Матриксные металлопротеазы (Matrix metalloproteinases, MMPs) активно участвуют в процессах распада и ремоделирования тканей коллагенового матрикса. MMPs – представляют собой семейство цинксодержащих эндопептидаз, состоящих из 28 ферментов, которые катализируют реакции деградации внеклеточного матрикса [25]. Важное значение имеют матриксные металлопротеиназы 1-го типа (MMP1). Они характеризуются субстратной специфичностью к коллагену, осуществляют первичную деградацию молекул и запускают каскад их распада. Полиморфный участок -1607dupG (-1607 1G/2G) локализуется в промоторной области гена *MMP1*, в котором участвует в создании сайта связывания фактора транскрипции Ets с помощью инсерции гуанина. Фактор Ets – это сайт конвергенции сигналов, который действует как транскрипционный репрессор и активатор транскрипции. Исходя из полученных данных, у пациенток с ММ частота аллеля 1G статистически значимо выше по сравнению с женщинами без данной патологии, что может говорить о роли полиморфизма гена *MMP1* в патогенезе миомы [26].

В развитие ММ, как и при других мультифакториальных заболеваниях, определенный вклад вносят техногенные факторы, степень чувствительности которых определяется наследственностью. Неполноценные в функциональном плане аллели генов, отвечающие за кодировку ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, играют большую роль в развитии эндометриоза, рака яичников, внутриэпителиальной неоплазии и ММ. Также ученые выявили влияние полиморфизма гена *GSTP1* (глутатион-S-трансферазы P1) в развитии ММ. Анализ полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* показал следующее: у женщин с ММ наблюдалась тенденция увеличения частоты полиморфного аллеля Val105 [27].

Результаты полногеномных методов исследования

В современной генетике при анализе генетической предрасположенности к определенным заболеваниям выявление отдельных конкретных генетических полиморфизмов отходит на второй план [28]. Все больше исследований проводится с применением секвенирования нового поколения (NGS) и полногеномных

методов исследования. Используя данный подход можно получить совершенно новые сведения о патогенезе искомой патологии [29, 30].

Экзомное секвенирование серии тканей ММ выявило высокую частоту соматических мутаций в гене X-сцепленном гене *MED12* (субъединица 12 медиаторного комплекса). *MED12* кодирует субъединицу 12 медиаторного комплекса, играющего ключевую роль в регуляции транскрипции и являющегося важным элементом канонической передачи сигналов в сигнальном пути, регулирующем дифференцировку клеток (WNT) и взаимодействующем с β -катенином. Мутации *MED12* являются относительно специфичными при ММ [1, 2, 7, 31].

Было проведено исследование, в котором изучались зависимости между статусом мутации *MED12*, характеристиками опухоли и различными клиническими факторами в большой выборке. В результате было выявлено, что опухоли, положительные по мутации *MED12*, были связаны с субсерозным типом ММ. В то же время, при наличии мутационно-отрицательных опухолей в анамнезе чаще были отмечены патологии органов малого таза воспалительного характера. Помимо этого, было определено, что ММ, положительные по мутации *MED12*, меньше по размеру. Небольшой размер мутационно-положительных миом может быть результатом сосуществования нескольких опухолей, которые в совокупности приводят к более раннему клиническому проявлению, в то время как одиночные, обычно интрамуральные, мутационно-отрицательные опухоли должны увеличиваться в размерах, чтобы проявились симптомы [8, 32, 33, 34].

Другим значимым геном, ассоциированным с ММ при проведении NGS оказался ген *HMGA2*, кодирующий негистоновый белок хроматина, относящийся к белкам группы высокой подвижности. *HMGA2* регулирует процессы транскрипции и относится к драйверам развития ММ. Этот ген содержит три ДНК-связывающих домена (АТ-крючок 2 группы высокой мобильности), посредством которых белок связывается с ядерной ДНК в локусах, богатых АТ-динуклеотидами. С помощью количественной ПЦР в реальном времени было обнаружено, что ММ с перестройками локуса *HMGA2* экспрессируют значительно более высокие уровни *FGF2*, то есть выявлена линейная зависимость между экспрессией *FGF2* и уровнем сверхэкспрессии *HMGA2* [2, 30, 33, 35].

В редких случаях возникновение ММ может быть связано с семейным наследственным миоматозом и синдромом почечно-клеточного рака. Синдром вызван гетерозиготными мутациями зародышевой линии в гене фумаратгидратазы (*FH*). *FH* является классическим геном-супрессором опухолей. Мутации в гене *FH* стимулируют развитие опухолевой ММ

в случае ее биаллельной инактивации. Частота мутаций этого гена у пациентов, страдающих ММ, составляет 10,5 % [1, 20].

Цитогенетические аномалии в клетках ММ

Внимание ряда ученых было направлено на наличие хромосомных аномалий в клетках ММ.

Согласно данным А.Г. Ящука (2019) наиболее часто встречающиеся цитогенетические аномалии при ММ – это транслокация $t(12;14)(q15;q23-24)$, делеция $del(7)(q22q32)$ и локуса 3q, трисомия 12, а также перестройки хромосом, которые вовлекают локусы 6p21 и 10q [36].

Специфическая связь с ММ имеет транслокацию $t(12;14)$, являющуюся наиболее часто выявляемой aberrацией хромосом и первой цитогенетической аномалией, для которой была показана взаимосвязь с ММ. Помимо этого, с меньшей частотой, определяется делеция в области седьмой хромосомы $del(7)(q22q32)$. Потеря на длинном плече седьмой хромосомы генетического материала, в частности, перестройки участка q22 в опухолевой ткани при ММ, выявляется намного чаще в сравнении с другими солидными опухолями. Установление данной аномалии как единственного повреждения в ММ является указателем самого раннего генетического события в развитии ММ. Возникновение этой делеции выявляется вместе с $t(12;14)$ -аномалией, что говорит о вовлеченности седьмой хромосомы в ступенчатый процесс кариотипической эволюции ММ. Еще одной отличительной и многофункциональной хромосомной патологией при ММ являются перестройки в хромосомной области 6p21. Встречаемость данных аномалий составляют до 5 % и включают транслокации $t(1;6)(q32;p21)$, $t(6;14)(p21;q24)$ и $t(6;10)(p21;q22)$, инверсии, а также транслокации других участков хромосом. Также описаны структурные перестройки первой хромосомы – $r(1)(p34q32)$ (кольцевая хромосома). При этом в данный момент на первой хромосоме не выявлено генов-кандидатов, оказывающих влияние на формирование ММ. В единичных случаях ММ описаны следующие патологии кариотипа опухолевой ткани – моносомия 10, делеции участков 10q, перестройки третьей хромосомы [37, 38].

Большинство из перечисленных аномалий хромосом приводят к нарушению экспрессии генов, которые aberrантно выражены в ММ, например, *HGMA2* и *ESR2* [36].

Предполагается вторичное возникновение хромосомных aberrаций. Возможно это благодаря множественным эпигенетическим факторам, способным приводить к изменениям в генах, участвующих в регуляции физиологических процессов миоцитов. «Включать» или «выключать» гены могут также условия внешней среды гены [2].

Цитогенетическое исследование множественных ММ, развитие которых происходило в одной матке, обнаружило наличие разных изменений в хромосомах и в различных узлах. Данное наблюдение говорит о независимом клональном характере множественных ММ [38].

Заключение

Важную роль в развитии ММ играет генетическая предрасположенность – у большого количества женщин наблюдается «семейная форма» [1, 4, 8, 39, 40].

Вовлеченные в патогенез заболевания ассоциации полиморфных локусов генов – это один из векторов молекулярно-генетических исследований [4, 28]. Определены полиморфные гены, которые имеют связь с повышенным риском развития ММ. К ним относятся гены рецепции женских половых гормонов, факторов роста и метаболизма, а также гены цитокинов, матриксных металлопротеиназ, ферментов обмена ксенобиотиков.

Секвенирование всего генома выявило три основных генетических триггера этих опухолей: мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (*MED12*); мутации в гене АТ-крючка 2 группы высокой мобильности (*HGMA2*); инактивация гена фумарагидратазы (*ФГ*). Мутации *MED12* являются наиболее распространенными и встречаются с большей частотой среди пациентов с ММ [31, 32, 41, 42, 43].

При ММ в клетках опухоли имеются определенные цитогенетические изменения [36, 37, 38]. Множественные ММ объясняются гипотезой «многоступенчатого» опухолевого развития: функция или, наоборот, дисфункция генов в нескольких локусах способствует опухолевому росту. Это было выявлено благодаря открытию aberrаций гетерогенных хромосом. Наличие генетической (хромосомной) гетерогенности опухолей достаточно полно объясняет клинические и патологоанатомические различия, выявляемые при миомах, а также различия размеров миомы и вариации в реакции на терапию гормонами. Рост и малигнизация ММ зависят не только от конкретной мутационной последовательности в критически значимых локусах, но и от комбинированного действия ряда независимых генов и накопления неблагоприятных вариантов, как описано для большого количества злокачественных опухолей.

Основной целью данного обзора было изучить генетическую предрасположенность к развитию ММ. Проанализировав литературу отечественных и иностранных авторов, мы обобщили данные исследований по теме работы. Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении ММ, проблема еще недостаточно решена и требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Williams ARW. Uterine fibroids – what's new? 2017;(6):1-7. DOI: 10.12688/f1000research.12172.1
2. Каторкина ЕС, Шатунова ЕП. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки. *Наука и инновации в медицине*. 2017;1(5):6-12. [Katorkina ES, Shatunova EP. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of uterine fibroids. *Science and Innovations in Medicine*. 2017;1(5):6-12. (In Russian)] DOI: 10.35693/2500-1388-2017-0-1-6-12
3. Jamaluddin MFB, Ko YA, Kumar M, Brown Y, Bajwa P, Nagendra PB, Skerrett-Byrne DA, Hondermarck H, Baker MA, Dun MD, Scott RJ, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Profiling of Human Uterine Fibroids Reveals Upregulation of the Extracellular Matrix Protein Periostin. *Endocrinology*. 2018;159(2):1106–1118. DOI: 10.1210/ru.2017-03018
4. Свирепова КА, Кузнецова МВ, Согоян НС, Зеленский ДВ, Лоломадзе ЕА, Михайловская ГВ, Мишина НД, Донников АЕ, Трофимов ДЮ. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник РГМУ*. 2020;1:29-35. [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoyan NS, Zelensky DV, Lolomadze EA, Mikhailovskaya GV, Mishina ND, Donnikov AE, Trofimov DYU. Hereditary risk factors for the development of uterine fibroids: the search for marker single nucleotide polymorphisms. *Bulletin of the RSMU*. 2020;1:29-35. (In Russian)] DOI: 10.24075/vrgmu.2020.011
5. Исанбаева ЛМ. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза миомы матки. *Российский иммунологический журнал*. 2021;1:53-55. [Isanbayeva LM. Some immunological aspects of the pathogenesis of uterine fibroids. *Russian Immunological Journal*. 2021;(1):53-55. (In Russian)]
6. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Полякова ИС, Сиротина СС, Чурносов МИ. Роль генов фолатного цикла в развитии миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2021;(12):96-101. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Polyakova IS, Sirotnina SS, Churnosov MI. The role of the folate cycle genes in development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(12):96-101. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.12.96-101
7. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;(22):1-21. DOI: 10.3390/ijms22168483
8. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Seminars of Reproduction Medicine*. 2017; 35(2):181–189. DOI: 10.1055/s-0037-1599090
9. Аганезова НВ, Аганезов СС, Шило ММ. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):97-105. [Aganezova NV, Aganezov SS, Shilo MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Problems of Reproduction*. 2022;28(4):97-105 (In Russian)] DOI: 10.17116/repro
10. Штыкалова СВ, Егорова АА, Маретина МА, Фрейнд СА, Баранов ВС, Киселев АВ. Молекулярно-генетические основы и перспективы генной терапии миомы матки. *Генетика*. 2021;57(9):995–1010. [Shtykalova SV, Egorova AA, Maretina MA, Freind SA, Baranov VS, Kiselev AV. Molecular genetic foundations and prospects of gene therapy of uterine fibroids. *Genetics*. 2021;57(9):995–1010. (In Russian)] DOI: 10.31857/S0016675821090113
11. Тюрина АА, Ящук АГ, Имельбаева АГ, Яковлева ОВ. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки. *Практическая медицина*. 2018;6(18):124-129. [Tyurina AA, Yashchuk AG, Imelbaeva AG, Yakovleva OV. The role of progesterone and tissue growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. *Practical Medicine*. 2018;6(18):124-129. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-124-129
12. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sciences*. 2017;24(9):1235-1244. DOI: 10.1177/1933719116678686
13. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Полякова ИС, Чурносов МИ. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):127-132. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Polyakova IS, Churnosov MI. Involvement of polymorphism of estrogen and progesterone receptor genes in the development of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2020;(3):127-132. (In Russian)] DOI: DOI: 10.18565/aig.2020.3.127-132
14. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JS 5th, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene*. 2019;38(15): 2722-2735. DOI: 10.1038/s41388-018-0612-6
15. Алтухова ОБ, Радзинский ВЕ, Сиротина СС, Чурносов МИ, Ефремова ОА, Батлуцкая ИВ, Орлова ВС. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2022;(7):12-19. [Altukhova OB, Radzinsky VE, Sirotnina SS, Churnosov MI, Efremova OA, Batlutsкая IV, Orlova VS. Polymorphism of interleukin genes and the risk of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(7):12-19. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2022.7.12-19
16. Kononkov VI, Koroleva EG, Orlov NB, Prokof'ev VF, Shevchenko AV, Novikov AM, Dergacheva TI. Blood Serum Levels of Proinflammatory Cytokines (IL-1 β , IL-6,

TNF α , IL-8, IL-12p70, and IFN γ) in Patients with Uterine Myoma. *Bulletin Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165(5):698-701. DOI:1007/s10517-018-4245-0

17. Gao LN, Ge LG, Zhu MZ, Yao XX. Association between tumor necrosis factor α and uterine fibroids: A protocol of systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(33):e21667. DOI:1097/MD.0000000000021667

18. Павлова АА, Павлова ИЕ, Бубнова ЛН, Бессмельцев СС, Карягина ЕВ. Взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов и клинико-лабораторных показателей у больных множественной миеломой. *Медицинская иммунология*. 2019;21(4):703-714. [Pavlova AA, Pavlova IE, Bubnova LN, Bessmeltsev SS, Karyagina EV. The relationship of single-nucleotide polymorphism of cytokine genes and clinical and laboratory parameters in patients with multiple myeloma. *Medical Immunology*. 2019;21(4):703-714. (In Russian)] DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714

19. Тайц АН, Рухляда НН, Матухин ВИ, Сомова АД, Дудова КА. Современные представления о патогенезе миомы матки. *Педиатр*. 2019;10(1):91-99. [Taits AN, Rukhlyada NN, Matukhin VI, Somova AD, Dudova KA. Modern ideas about the pathogenesis of uterine fibroids. 2019;10(1):91-99. (In Russian)] DOI: 10.17816/PED10191-99

20. Laganà AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, Noventa M, Vitagliano A, Triolo O, Rapisarda AMC, Vitale SG. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Archive of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(5):855-867. DOI: 10.1007/s00404-017-4515-5

21. Согоян НС, Кузнецова МВ, Свирепова КА, Никифорова АИ, Трофимов ДЮ. Полимеразная цепная реакция в реальном времени как метод быстрого генотипирования пациенток с миомой матки на примере трех генетических полиморфизмов. *Научно-практический медицинский рецензируемый журнал*; 20(8):1-7. [Sogoyan NS, Kuznetsova MV, Svirepova KA, Nikiforova AI, Trofimov DYU. Real-time polymerase chain reaction as a method for rapid genotyping of patients with uterine myoma on the example of three genetic polymorphisms. *Scientific and Practical Medical Peer-reviewed Journal*. 2021.20(8):1-7. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-7-11

22. Тюрина АА, Ящук АГ, Имельбаева АГ, Яковлева ОВ. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки. *Практическая медицина*. 2018;16(6):123-127. [Tyurina AA, Yaschuk AG, Imelbaeva AG, Yakovleva OV. The role of progesterone and tissue growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. *Practical Medicine*. 2018;16(6):123-127. (In Russian)] DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-124-129

23. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Human Reproduction Update*. 2021;27(6):1086-1097. DOI: 10.1093/humupd/dmab017

24. Krsteski J, Gorenjak M, But I, Pakiž M, Potočnik U. Dysregulation of Synaptic Signaling Genes Is Involved in Biology of Uterine Leiomyoma. *Genes*. 2021;12(8):1-13. DOI: 10.3390/genes12081179

25. Governini L, Marrocco C, Semplici B, Pavone V, Belmonte G, Luisi S, Petraglia F, Luddi A, Piomboni P. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas. *Fertility Sterility*. 2021;116(5):1404-1414. DOI: 1016/j.fertnstert.2021.06.023

26. Ярмолинская МИ, Иващенко ТЭ, Кусевичкая МБ, Осиновская НС. Анализ полиморфизма гена MMP1 в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):7382. [Yarmolinskaya MI, Ivashchenko TE, Koussevitskaya MB, Osinovskaya NS. Analysis of the polymorphism of the MMP 1 gene depending on the clinical features of the course of uterine fibroids. *Reproduction Problems*. 2020;26(1):7382. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro20202601173

27. Согоян НС, Адамян ЛВ. Генетические механизмы развития миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2016;22(1):28-34. [Sogoyan NS, Adamyan LV. Genetic mechanisms of uterine fibroids development. *Reproduction Problems*. 2016;22(1):28-34. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro201622128-34

28. Баранов ВС. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4-9. [Baranov VS Evolution of predictive medicine. Old ideas, new concepts. *Medical Genetics*. 2017;16(5):4-9. (In Russian)]

29. Ковалев ВВ, Кудрявцева ЕВ. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):26-33. [Kovalev VV, Kudryavtseva EV. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):26-33. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2020.1.26-32

30. Свирепова КА, Кузнецова МВ, Согоян НС, Зеленский ДВ, Лоломадзе ЕА, Михайловская ГВ, Мишина НД, Донников АЕ, Трофимов ДЮ. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;(1):29-35. [Svirepova KA, Kuznetsova MV, Sogoyan NS, Lolomadze EA, Mikhailovskaya GV, Mishina ND, Donnikov AE, Trofimov DY, Zelensky DV. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: A search for marker SNPs. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(1):27-33. (In Russian)] DOI: 10.24075/BRSMU.2020.011

31. Kito M, Maeda D, Kudo-Asabe Y, Tamura D, Makino K, Sageshima M, Nanjo H, Terada Y, Goto A. Detection of MED12 mutations in mesenchymal components of uterine adenomyomas. *Human Pathology*. 2021;(109):31-36. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.013
32. Ferrero H. Growth disparities in uterine leiomyomas associated with MED12 mutation. *Fertility Sterility*. 2019;111(1):58-59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.022
33. Galindo LJ, Hernández-Beefink T, Salas A, Jung Y, Reyes R, de Oca FM, Hernández M, Almeida TA. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas. *Gynecologic Oncology*. 2018;(150):562-568. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.007
34. Li Y, Xu X, Asif H, Feng Y, Kohrn BF, Kennedy SR, Kim JJ, Wei J-J. Myometrial oxidative stress drives MED12 mutations in leiomyoma. *Cell and Bioscience*. 2022; 12(1):1-17. DOI: 10.1186/s13578-022-00852-0
35. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids *Development. International Journal of Molecular Sciences*. 2019;(20):1-12. DOI: 10.3390/ijms20246151
36. Ящук АГ, Мусин ИИ, Гумерова ИА. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):49-56. [Yaschuk AG, Musin II, Gumerova AA. Modern aspects in the study of the etiology of uterine fibroids. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):49-56. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20191903149
37. Zehra O, Hongyan C, Gang P, Anna GM, Michele DN, Garcia-Fernandez E, David H, Jaime P, Peining L, Pei H, Esther O, Natalia B. Molecular and Clinicopathologic Characterization of Intravenous Leiomyomatosis. *Modern Pathology*. 2020;(9):1844-1860. DOI: 10.1038/s41379-020-0546-8
38. Hayden MA, Ordulu Z, Gallagher CS, Quade BJ, Anchan RM, Middleton NR, Srouji SS, Stewart EA, Morton CC. Clinical, Pathologic, Cytogenetic, and Molecular Profiling in Self-Identified Black Women with Uterine Leiomyomata. *Cancer Genet*. 2018;(222-223):1-8. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.01.001
39. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and risk factors of Uterine Fibroids. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;(46):3-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
40. Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, Heikinheimo O, Sjöberg J, Bützow R, Sarvilinna N, Heinonen HR, Tolvanen J, Bramante S, Tanskanen T, Auvinen J, Uimari O, Alkods A, Lehtonen R, Kaasinen E, Palin K, Aaltonen LA. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;(7):1-50. DOI: 10.7554/eLife.37110
41. Bao H, Sin T, Zhang G. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;504(2):447-453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.171
42. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids—From Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):1-26. DOI: 10.3390/ijms2108301
43. Jamaluddin MFB, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Characterization of the Extracellular Matrix of Human Uterine Fibroids. *Endocrinology*. 2018;159(7):2656-2669. DOI: 10.1210/ru.2018-00151

Сведения об авторах

Коваль Марина Владимировна, к. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(912)2620279; e-mail: marinakoval1203@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Кудрявцева Елена Владимировна, д. м. н., доцент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620024, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; тел. +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Кондрашова Юлия Константиновна, студент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(922)1723490; e-mail: julikondrashova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9786-757X>

Тагоев Юсуф Шамсидинович, студент, Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел. +7(992)0266753; e-mail: yusuf_2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6088-3501>

Author information

Marina V. Koval, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(912)2620279; e-mail: marinakoval1203@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

Elena V. Kudryavtseva, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Yulia K. Kondrashova, student, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(922)1723490; e-mail: julikondrashova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9786-757X>

Yusuf Sh. Tagoev, student, Ural State Medical University; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028; Phone: +7(992)0266753; e-mail: yusuf_2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6088-3501>

Дата поступления: 23.01.2023

Дата рецензирования: 27.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 23 January 2023

Revision Received 27 October 2023

Accepted 30 November 2023

© САКОВИЧ В. В., ГАНКИН М. И., ДРОБОТ Д. Б., МАТЮШИН Г. В., САВЧЕНКО Е. А., САКОВИЧ О. М.

УДК 616.121-073.7-06:616.125.6-053.2

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-25-32

Применение методики «Speckle tracking» для анализа функционального состояния камер сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки

В. В. Сакович^{1,2}, М. И. Ганкин¹, Д. Б. Дробот^{1,2}, Г. В. Матюшин², Е. А. Савченко², О. М. Сакович²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск 660020, Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить возможность применения методики «Speckle tracking» у пациентов с изолированным дефектом межпредсердной перегородки в предоперационном и раннем послеоперационном периодах. Определить зависимость значений деформации миокарда от наличия и степени дисфункции камер сердца.

В ходе обзора литературы анализировалась информация из Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, Scopus, РИНЦ за период с января 2004 по сентябрь 2023 года.

Материал и методы. В группе детей с ДМПП применена методика определения деформации миокарда правого предсердия (наиболее гипертрофически скомпрометированной в этом случае камеры сердца). Проведено сопоставление показателей деформации миокарда камер сердца с рутинными морфофункциональными показателями, получаемыми при ЭХОКГ. Оценена динамика параметров деформации миокарда в предоперационном и раннем послеоперационном периодах у пациентов с ДМПП, и проведено сравнение с показателями здоровых детей.

Результаты. В ходе исследования были определены показатели деформации миокарда левого и правого желудочков, левого и правого предсердий у детей с ДМПП и в группе сравнения среди здоровых детей. Показана сопоставимость и неизменность значений деформации миокарда левого и правого желудочков сердца среди лиц всех исследуемых групп. Обнаружено значительное увеличение показателей продольной деформации миокарда левого и правого предсердий в группе пациентов с септальным дефектом в предоперационном периоде (у пациентов с показаниями к оперативному лечению) относительно исследуемых пациентов остальных групп. Констатировано снижение значений продольной деформации левого и правого предсердий в раннем послеоперационном периоде после операций ликвидации межпредсердного сообщения.

Заключение. Значения продольной деформации правого предсердия отличаются в группах пациентов с ДМПП в предоперационном и раннем послеоперационном периоде, в зависимости от наличия и выраженности его перегрузки и дисфункции. При этом, считаем необходимым формирование детских нормативных показателей продольной деформации камер сердца (особенно, правых отделов сердца). По нашему мнению, изучение данного вопроса поможет в выработке дополнительного маркера срочности хирургической коррекции ДМПП у детей.

Ключевые слова: эхокардиография, дефект межпредсердной перегородки, функция правого предсердия, speckle-tracking, хирургическая коррекция, сокращение миокарда, миокардиальные волокна/волокна миокарда, миокардиальная ткань, ишемия миокарда, воспаления миокарда, глобальная продольная деформация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Сакович ВВ, Ганкин МИ, Дробот ДБ, Матюшин ГВ, Савченко ЕА, Сакович ОМ. Применение методики «Speckle tracking» для анализа функционального состояния камер сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):25-32. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-25-32

Application of the «Speckle tracking» technique for the analysis of the functional state of the heart chambers in children with atrial septal defect

V. V. Sakovich^{1,2}, M. I. Gankin¹, D. B. Drobot^{1,2}, G. V. Matushin², E. A. Savchenko², O. M. Sakovich²

¹The federal center of cardiovascular surgery, Krasnoyarsk 660020, Russian Federation

²Prof. V.F. Voino-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the possibility of application of the “speckle tracking” technique for patients with isolated atrial septal defect in the preoperative and early postoperative period. To determine the dependence of myocardial strain parameters on the presence and the degree of myocardial chamber dysfunction. In search for the literatures, data published in the Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, Scopus and RSCI databases in the period from January 2004 to September 2023 were analysed.

Material and methods. In the group of children with atrial septal defect (ASD), a technique for determining the strain in the myocardium of the right atrium (the cardiac chamber that is most hypervolemically compromised in this case). A comparison between the parameters of cardiac chamber strain and the routine morpho-functional parameters measured using echocardiography (EchoCG). The dynamics of myocardial strain parameters was assessed in the preoperative and early postoperative period in children with ASD and compared with the parameters of healthy children.

Results. In the study, the parameters of myocardial strain in the left and right ventricles as well as the left and right atriums in children with ASD and in the comparison group of healthy children were determined. The comparability and constancy in the indices of myocardial strain of the ventricles among subjects of all studied groups. A significant increase in longitudinal strain of the myocardium of the left and right atriums in the group of patients with septal defect

in the preoperative period (in patients with indications to surgical treatment) in comparison with the studied patients in the rest of the groups. A decrease in the parameters of longitudinal strain of the left and right atriums in the early postoperative period after surgery for liquidation of interatrial communication has been reported.

Conclusion. The parameters of global longitudinal strain of the right atrium differ in the groups of patients with ASD in the preoperative and early postoperative period depending on the overstrain and dysfunction of the right atrium. Therewith, we deem it necessary to form normative values for longitudinal strain of cardiac chambers in children (especially the right parts). In our opinion, the investigation of this question will help to develop an additional marker of the need for prompt surgical correction of ASD in children.

Key words: echocardiography, atrial septal defect, right atrial function, speckle-tracking, surgical correction, myocardial contraction, myocardial fibres, myocardial tissue, strain, myocardial ischemia, myocardial inflammation, global longitudinal strain.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Sakovich VV, Gankin MI, Drobot DB, Matushin GV, Savchenko EA, Sakovich OM. Application of the «Speckle tracking» technique for the analysis of the functional state of the heart chambers in children with atrial septal defect. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):25-32. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-25-32

Современная эхокардиография (ЭХОКГ) подразумевает использование нескольких ультразвуковых методик, в том числе Speckle-tracking echocardiography (STE), которая позволяет оценить механизм сокращения камер сердца. Для этого проводится анализ сокращения и расслабления различных зон миокарда с определением цифровых значений деформационных свойств миокарда. [1] Методика оценки деформации и скручивания миокарда по двумерному отслеживанию пятен серой шкалы ультразвукового изображения получила быстрое развитие благодаря возможности неинвазивной оценки активного и пассивного движения миокарда и, следовательно, выявления ранних признаков функциональных нарушений (Leitman M. et al., 2004) [2]. Так как методика относительно новая, происходит накопление информации о механике сокращения сердца у здоровых людей и при различных патологических состояниях.

В современной литературе наибольшее количество данных по механике сокращения миокарда представлено для левого желудочка (ЛЖ (left ventricle, LV)). Известно, что особенности расположения миокардиальных волокон в ЛЖ определяют направление их сокращения и траекторию интракардиальных потоков крови. Во время механического сокращения миокардиальная ткань, имеющая трехслойное строение, совершает движение, соответственно, в трех направлениях: продольном, радиальном и циркулярном.

Происходящие при этом изменения размеров миокарда описываются следующими терминами: перемещение, скорость перемещения и показатель деформации или относительного изменения длины сегмента миокарда (изменения выражаются в процентах от исходной величины). Аналогично проводится изучение механики сокращения и расслабления других камер сердца [3]. Для повышения скорости анализа и воспроизводимости результатов STE ведется разработка и усовершенствование программного обеспечения для оценки деформации миокарда в трехмерном режиме (J. Baum et al., 2014). При этом показатели глобальной продольной деформации ЛЖ для двумерных и трехмерных методов эхокардиографии должны

быть достаточно близкими и показывать статистически значимую корреляцию [4].

Множество исследований продемонстрировали, что глобальная продольная деформация (Global longitudinal strain (GLS)) – относительное изменение длины сегмента миокарда – может рассматриваться в качестве количественного показателя глобальной систолической функции ЛЖ [5]. Изменения этого показателя являются индикатором различных функционально-морфологических изменений миокарда: ишемии [6], гипертрофии [7], дистрофии [8], воспаления миокарда (миокардиты) [9], нарушений метаболизма под влиянием кардиотоксичных препаратов [10, 11], процессов отторжения трансплантата [12], тяжелых системных заболеваний [13]. Определение GLS у взрослого населения, особенно в ситуациях приобретенной кардиологической патологии, используется регулярно и при наличии современного эхокардиографического оборудования стало уже рутинным. Значительно реже данная методика применяется у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), и в единичных публикациях описывается GLS у детей с ВПС [14, 40].

Во время внутриутробного формирования сердца плода свойственны уникальные физиологические особенности. Например, максимальная способность к деформации волокон и быстро растущее число кардиомиоцитов благодаря камбиальной зоне верхушки. После рождения, вследствие закрытия фетальных коммуникаций происходит изменение соотношения правых и левых камер. По мере роста сердце претерпевает значительные изменения: увеличиваются размеры структур сердца, объемы потоков крови и, соответственно, интракардиальные градиенты давления и скорости движения крови. Это объясняет необходимость использования возрастных нормативов планиметрических и гемодинамических характеристик сердца (имеющих разное значение у представителей разных возрастных групп) для определения функциональных нарушений при заболеваниях сердца [1]. Среди исследований, посвященных созданию нормативов STE у детей, в отечественной периодической

литературе выделяется серия работ Павлюковой Е.Н. с соавт. (НИИ кардиологии, г. Томск), в которых определялись параметры деформации, «торсии» и скручивания ЛЖ у доношенных и недоношенных новорожденных детей без кардиохирургической патологии [15, 16]. Описание механики сокращения левых отделов сердца у детей с ВПС встречаются очень редко [17]. Работ, рассматривающих деформационные характеристики ПП у детей с врожденными пороками сердца, нам не встретилось.

Врожденные пороки сердца представляют собой аномальное строение камер сердца, крупных сосудов или клапанов сердца (часто в различных сочетаниях) вследствие генетической предрасположенности, нарушений внутриутробного развития, воздействия во время формирования и развития плода инфекционных, аутоиммунных, метаболических, токсических и других тератогенных факторов [18].

Распространенность врожденных пороков сердца варьирует от 19 до 75 на 1000 детей, родившихся живыми, при этом гемодинамически-значимые аномалии строения сердца составляют 19,1–23,9 на 1000 рождений [19].

Данная группа заболеваний является чрезвычайно вариабельной. К наиболее часто встречающимся ВПС относятся открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Анатомические аномалии строения сердца обуславливают вторичные гистологические, анатомические и функциональные изменения в кардиомиоцитах с прогрессивным развитием дистрофических, дегенеративных или гипертрофических изменений миокарда [20]. Пороки сердца приводят к нарушениям гемодинамики по малому и/или большому кругам кровообращения, которые предшествуют ремоделированию сердца.

ДМПП является одним из самых часто встречающихся врожденных пороков сердца, при котором сохраняется фетальное сообщение между правым и левым предсердием. Распространенность ДМПП составляет 3,89 на 1000 детей и 0,88 на 1000 взрослых. Вероятно, эти цифры являются занижены за счет невыявленных дефектов из-за отсутствия очевидных клинических проявлений данной патологии [21].

Первое упоминание о ДМПП встречается в работах Галена. Подробное описание дефекта межпредсердной перегородки принадлежит К. Rokitansky (1875). Изолированные ДМПП различных типов встречаются с примерной частотой один случай на полторы тысячи новорожденных, составляя около 40 % всех врожденных пороков сердца [22]. Различают следующие типы ДМПП: вторичный (75 % случаев), первичный (10–20 %), дефект венозного синуса (5–10 %), а также редко встречающийся дефект коронарного

синуса [21]. Разные варианты ДМПП могут сочетаться друг с другом, часто являются составной частью комбинированной врожденной патологии сердца [23].

В соответствии с национальными рекомендациями по ведению пациентов с ДМПП, хирургическая коррекция порока выполняется в широчайшем возрастном диапазоне (от 6 месяцев до практически любого возраста) [24]. Показаниями к оперативному лечению являются появление или усиление выраженных клинических проявлений данного порока – сердечной недостаточности и легочной артериальной гипертензии. В случае бессимптомного течения, которое является довольно частым вариантом заболевания, оперативное лечение откладывается до достижения пациентом антропометрических показателей, позволяющих минимизировать операционную травму и, соответственно, операционные риски.

Эндоваскулярное закрытие вторичного ДМПП рекомендуется в качестве приоритетного метода лечения, и лишь при невозможности его осуществления по техническим причинам, следует отдавать предпочтение открытому хирургическому вмешательству в условиях искусственного кровообращения [21]. Условиями для эндоваскулярного закрытия вторичного ДМПП являются:

- 1) дефекты, размером до 36 мм,
- 2) наличие краев у дефекта не менее 5 мм,
- 3) соотношение диаметра левого диска необходимого окклюдера к диаметру всей межпредсердной перегородки меньше 1 (т. е., размер окклюдера не должен превышать размер самой межпредсердной перегородки).

Предпочтительным для выполнения чрескожного катетерного закрытия вторичного ДМПП является возраст старше 1,5-2 лет [25].

В клинических рекомендациях «Дефект межпредсердной перегородки», Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, указано, что оперативное лечение пациентам с ДМПП рекомендуется при соотношении объемов кровотока по малому и большому кругам кровообращения (Qp/Qs) более 1,5 единиц [21].

В большинстве случаев межпредсердное сообщение обуславливает лево-правый сброс крови. Направление и объем сброса определяются размерами дефекта и разницей давлений в предсердиях, которые связаны с податливостью левого и правого желудочков. Снижение податливости левого желудочка или любое состояние, сопровождающееся повышением давления наполнения левого желудочка (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, порок аортального и митрального клапанов), приведет к увеличению

сброса крови слева направо. При больших дефектах межпредсердной перегородки давление в обоих предсердиях выравнивается, и характеристики шунта зависят только от соотношения растяжимости желудочков. При большом дефекте может возникнуть системный венозный застой (вследствие гиперволемии правого предсердия и, соответственно, правого желудочка). И наоборот, любое состояние, повышающее сопротивление правого желудочка (например, стеноз легочной артерии, легочная гипертензия, процесс фиброза правого желудочка) или заболевание трикуспидального клапана может уменьшить сброс крови слева направо и, в итоге, вызвать реверсию сброса крови, что приведет к артериальной гипоксемии и цианозу. Лево-правый шунт отвечает за объемную перегрузку правого желудочка и легочную гиперциркуляцию. В случае гемодинамически значимых шунтов гиперволемия правых отделов сердца вызывает их дилатацию. Это приводит к изменению геометрии левого желудочка с «обратным эффектом Бернхейма», предложенным Dexter et al., при котором межжелудочковая перегородка выпячивается и вторгается в полость левого желудочка. Таким образом, межжелудочковое взаимоотношение нарушается, и левый желудочек, в конечном итоге, становится недонаполненным и менее растяжимым (сдавленным расширенным правым желудочком), с перенаправлением потока из левого предсердия в правое предсердие через дефект межпредсердной перегородки и, в конечном итоге, уменьшение в сердечном выбросе. Легочная артериальная гипертензия может развиваться в ответ на хроническую объемную перегрузку малого круга кровообращения, вызванную сбросом крови слева направо. Согласно закону Пуазейля, перегрузка объемом приводит к увеличению правостороннего сердечного выброса и, следовательно, к повышению легочного давления. Хроническая объемная перегрузка легочного кровообращения вызывает необратимые изменения средних и мелких артерий. В исследовании [41] было констатировано ремоделирование легочных сосудов у пациентов с большими атрио-септальными дефектами примерно в 10 % случаев. По нашим наблюдениям при достижении показателем Qp/Qs значения 1,5 уже происходит ремоделирование полостей сердца – дилатация правых камер сердца (ПП, ПЖ), имеется значимая недостаточность трикуспидального клапана (ТК) до 2-3 степени – то есть более 30–40 % по объему, и умеренная легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 40 мм рт. ст. [42].

Кроме того, интерес к проблеме выбора сроков оперативной коррекции ДМПП у детей при отсутствии клинических показаний к операции и до достижения маркера соотношения легочного и системного

кровотока (Qp/Qs) уровня 1,5 ед. является то, что ребенок относится к 3-ей группе здоровья с момента обнаружения дефекта, имеет ограничения в занятиях спортом и другие «социальные» ограничения.

Основной задачей динамического наблюдения пациентов является своевременная коррекция порока – до развития нарушений физического развития, сердечной недостаточности и легочной артериальной гипертензии. Важно отметить, что вычисление показателя Qp/Qs в значительной степени имеет субъективный характер. Поэтому выбор сроков и способа оперативного лечения в каждом конкретном случае зависит от опыта специалистов: рентгенохирургов, врачей функциональной диагностики и кардиологов [21, 26-32].

Так как правое предсердие и правый желудочек при ДМПП первыми испытывают объемную перегрузку за счет транссептального лево-правого сброса крови, маркеры тяжести течения порока следует искать, изучая структуру и функцию этих камер сердца на тканевом, анатомическом, электрофизиологическом уровнях. Изучению функционирования ПП и ПЖ в последние годы уделяется большое внимание [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Сведения о деформации миокарда камер сердца у здоровых детей единичны [15, 16], а при ВПС, и в т. ч. при ДМПП их ничтожно мало. Мы обнаружили исследование группы авторов, которые рассматривали деформационные свойства ПЖ у детей с ДМПП в предоперационном, раннем послеоперационном периодах и через 3 месяца после операции [40]. Было обнаружено значимое увеличение показателей деформации ПЖ перед операцией (по сравнению со здоровыми детьми – контрольной группой). Через день после рентген-эндоваскулярной окклюзии ДМПП GLS правого желудочка значительно снизились и были ниже показателей контрольной группы. Нормализация деформационных свойств ПЖ была обнаружена на контрольной ЭХО КГ через 3 месяца после операции. Тем не менее, параметры правых камер рассматривались в ограниченной группе и не оценивались в качестве показаний к оперативному лечению. Работ, посвященных деформации ПП у детей с ДМПП, нами не найдено.

Таким образом, считаем целесообразным применение показателей деформации камер сердца, в том числе правого предсердия в качестве новых критериев в процессе динамического ведения пациентов и объективного показателя для устранения атрио-септального сообщения. Вероятно, изменение этого показателя является наиболее ранним маркером дисфункции камер сердца. Своевременное устранение патологического фактора (дефекта межпредсердной перегородки) позволит избежать возникновения осложнений.

Литература/References

1. Wael A, Ehab K, Mahmoud S. Role of Speckle Tracking Echocardiography in Assessment of Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiometry*. 2023;(28):27-33. DOI: 10.3390/diagnostics13182923
2. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-Dimensional Strain – A Novel Software for Real-Time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;(17):1021-1029. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019
3. Мухаметгареева АВ, Кашталап ВВ, Молчанов АН, Воробьев АС, Урванцева ИА, Ромашкин ВВ, Коваленко ЛВ. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3): 28–43. [Mukhametgareeva AV, Kashtalap VV, Molchanov AN, Vorobev AS, Urvantseva IA, Romashkin VV, Kovalenko LV. Application of ultrasound assessment of left ventricular cardiac strain in cardiology. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020;(3): 28–43]. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43. (In Russian)
4. Науменко ЕП. Современные возможности применения показателей деформации миокарда в клинической практике. Практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; 2020. 36с. [Naumenko EP. Modern possibilities of using statistical measurements in practice. Practical guide for doctors. Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 2020. 36p. (In Russian)]
5. Иванов СИ, Алёхин МН. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология*. 2020;60(3):80–88. [Ivanov SI, Alekhin MN. Myocardial Work in Assessment of Left Ventricular Systolic Function. *Kardiologiya*. 2020;60(3):80–88. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n925
6. Adhikaree A, Malla R. Global Longitudinal Strain Measured by 2D Speckle Tracking Echocardiography in Stable Angina Patients and Their Angiographic Correlation. *International Journal of Cardiology and Cardiovascular Disorder*. 2023; 4(1):1-7. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2799556/v1
7. Аверина ИИ, Мироненко МЮ, Бокерия ЛА. Прогностическая ценность глобальной продольной деформации левого предсердия в развитии сердечной недостаточности у пациентов с клапанными пороками сердца. *Креативная кардиология*. 2021;15(4):510–23. [Averina II, Mironenko MYu, Bockeria OL. The prognostic value of peak left atrial longitudinal strain in the heart failure development in patients with acquired heart disease. *Creative Cardiology*. 2021; 15(4): 510–23. (In Russian)]. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-4-510-523
8. Ганчимег Улзийсайхан, Мунгун-Улзии Хурелбаатар, Чингерел Хорлоо, Наранчимег Содовсурэн, Алтайсайхан Хасаг, Цолмон Унуржаргал. Оценка общей продольной деформации и плазменного уровня натрийуретического пептида у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. *Кардиология*. 2021;61(10):53–60. [Ganchimeg Ulziisaikhan, Mungun-Ulzii Khurelbaatar, Chingereel Khorloo, Naranchimeg Sodovsuren, Altaisaikhan Khasag, Tzolmon Unurjargal. Assessment of global longitudinal strain and plasma natriuretic peptide in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Kardiologiya*. 2021;61(10):53–60. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1692
9. Firoozeh A, Alireza A, Saideh J, Mehran K, Mohammad A, Armin A. Global longitudinal strain as an Indicator of cardiac Iron overload in thalassemia patients. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;(17):24. DOI: 10.1186/s12947-019-0174-y
10. Юсупова АВ, Юсупов ЭС. Оценка показателей глобальной продольной деформации левого предсердия в диагностике кардиотоксичности. *Digital Diagnostics*. 2022;3(2):119–130. [Yusupova AV, Yusupov ES. Left atrial longitudinal strain analysis in diagnostic of cardiotoxicity. *Digital Diagnostics*. 2022;3(2):119–130. (In Russian)] DOI: 10.17816/DD108243
11. Кузьмина ТП, Давыдкин ИЛ, Терешина ОВ, Данилова ОЕ, Шпигель АС, Бетанели ТШ, Наумова КВ, Попельнюк НС. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(1):34-42. [Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, Danilova OE, Shpigel AS, Betaneli TS, Naumova KV, Popelnyuk NS. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Siberian Science Medicine Journal*. 2019;39(1):34-42. (In Russian)] DOI: 10.15372/SSMJ20190105
12. Otto MEB, Martins AMA, Campos Dall'Orto AOM, Leite SF, de Queiroz Mauricio Filho MAF, Martins NT, de Araújo SR, Almeida SV, Paiva MUB, Atik FA. Acute Cellular Rejection in Heart Transplant Patients: Insights of Global Longitudinal Strain, Myocardial Work, and an Exclusive Group of Chagas Disease. *Frontiers in Cardiovascular medicine*. 2022;27(9):841698. DOI: 10.3389/fcvm.2022.841698
13. Firoozeh A, Alireza A, Saideh J, Mehran K, Mohammad ABB, Armin A. Global longitudinal strain as an Indicator of cardiac Iron overload in thalassemia patients. *Cardiovascular Ultrasound*. 2019;17(1):24. DOI: 10.1186/s12947-019-0174-y

14. Fatma AT. Speckle tracking right ventricular myocardial strain post-percutaneous closure of atrial septal defects in children. *Interventional Cardiology*. 2021;13(4):347-354.

15. Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Унашева АИ, Карпов РС. Раскручивание левого желудочка у детей и подростков, рожденных доношенными. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):110–121. [Pavlyukova EN, Kolosova MV, Unasheva AI, Karpov RS. Left ventricular untwist in healthy children and adolescents born full-term. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):110–121. (In Russian)] DOI: 20538/1682-0363-2018-4-110-121

16. Павлюкова ЕН, Колосова МВ, Унашева АИ, Поддубный ВВ, Карпов РС. Механика левого желудочка в первую треть систолы у здоровых детей, рожденных доношенными. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(1):50–60. [Pavlyukova EN, Kolosova MV, Unasheva AI, Poddubnyj VV, Karpov RS. Left Ventricle Mechanics in the First Third Sístole in Healthy Children Born Full-Term. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(1):50–60. (in Russian)] DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-50-60

17. Синельников ЮС, Орехова ЕН, Матановская ТВ. Продольная механика и функция левого предсердия у детей раннего возраста после транскатетерной коррекции вторичного дефекта межпредсердной перегородки. *Научно-практический журнал Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):640-645. [Sinelnikov YS, Orehova YN, Matanovskaya TV. Longitudinal mechanics and function of the left atrium in young children after trans catheter correction of a secondary atrial septal defect. *Scientific and practical journal Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(4):640-645. (In Russian)] DOI: 14300/mnnc.2019.14159

18. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G, Iung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJ, Oechslin E, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G, Iung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJ, Oechslin E, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. Рекомендации ESC по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4702. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4702

19. Кузибаева НК. Распространенность врожденных пороков сердца у детей. *Лечащий Врач*. 2021;9(24):48-52. Ссылка активна на 12.11.2023. [Kuzibaeva NK. Aspects of the prevalence of congenital heart diseases in early age children. *Lechashii vrach* 2021;9(24):48-52. Accessed November 12, 2023 (In Russian)] DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.009

20. Горькаявая АЮ, Алексеева ЕО, Дей АА, Климкина ТН. Анатомия и физиология системы кровообращения: учебное пособие для студентов,

текстовое (символьное) электронное издание. ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; 2021.

21. Бокерия ЛА, Ким АИ, Зеленикин ММ, Авраменко АА, Алекаян БГ, Белов ВА, Богданов ВН, Борисков МВ, Борисова НА, Бродский АГ, Волков СС, Гаврилов Р Ю, Гармаш ОИ, Гладышев ИВ, Голубова ТФ, Горбатилов КВ, Горбатов ЮН, Горбачевский СВ, Григорян АМ, Елисеева ЛВ, Евтушенко АВ, Иртыга ОБ, Ковалёв ИА, Комиссаров МИ, Кривошеков ЕВ, Крупяно СМ, Купряшов АА, Курганова АВ, Левченко ЕГ, Лежнев АА, Любчик ВН, Мартынюк ТВ, Мовсесян РР, Налимов КА, Никифоров АБ, Петрушенко ДЮ, Плотников МВ, Подоксенев А Ю, Пурсанов МГ, Свободов АА, Семеняк ЕГ, Синельников ЮС, Татаурова ВП, Теплов ПВ, Трунина ИИ, Черногировов АЕ, Шехмаматьев РМ, Шлях- то ЕВ, Шмальц АА, Яковлева АН, Александрова СА, Барышникова ИЮ, Берген ТА, Рычина ИЕ, Синицын ВЕ, Юрпольская ЛА. Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5588. [Bokeria LA, Kim AI, Zelenikin MM, Avramenko AA, Alekyan BG, Belov VA, Bogdanov VN, Boriskov MV, Borisova NA, Brodsky AG, Volkov SS, Gavrilov RYu, Garmash OI, Gladyshev IV, Golubova TF, Gorbatikov KV, Gorbatykh YuN, Gorbachevsky SV, Grigoryan AM, Eliseeva LV, Yevtushenko AV, Irtyuga OB, Kovalev IA, Komissarov MI, Krivoshchekov EV, Krupyanko SM, Kupryashov AA, Kurganova AV, Levchenko EG, Lezhnev AA, Lyubchik VN, Martynyuk TV, Movsesyan RR, Nalimov KA, Nikiforov AB, Petruschenko DYU, Plotnikov MV, Podoksenov AYU, Pursanov MG, Svobodov AA, Semenyak EG, Sinelnikov YS, Tataurova VP, Teplov PV, Trunina II, Chernogrirovov AE, Shekhmametyev RM, Shlyakhto EV, Shmalts AA, Yakovleva AN, Alexandrova SA, Baryshnikova IYu, Bergen TA, Rychina IE, Sinit-syn VE, Yurpolskaya LA. Atrial septal defect. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5588. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2023-5588

22. Шиллер НБ, Осипов МА. Клиническая эхокардиография. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2023. 344 с. [Shiller NB, Osipova MA. Clinical Echocardiography 4-th edition. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 344 p. (In Russian)]

23. Алиев МК. Классификация ВПС. ФГБОУ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020.

24. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G, Iung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJ, Oechslin E, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. Рекомендации ESC по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца 2020. *Российский*

- кардиологический журнал. 2021;26(9): 4702. [Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G, Jung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJ, Oechslin E, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4702. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4702
25. Yangyang H, Xiquan Z, Fengwei Z. Transcatheter and intraoperative device closure of atrial septal defect in infants under three years of age. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020;15(1):9. DOI: 10.1186/s13019-020-1063-z
26. Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Четчин АО, Каршиева АР, Ананьева ЛЮ, Пушкина ДС. Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):142–146. [Belopasova AV, Dobrinina LA, Chechetkin AO, Karshieva AR, Ananieva LY, Pushkina DS. Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):142–146. (In Russian)] DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-142-146
27. Шушпанников ПА, Тарасов РС, Сизова ИН, Ганюков ВИ. Возрастные аспекты ремоделирования сердца у детей после транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):11–19. [Shushpannikov PA, Tarasov RS, Sizova IN, Ganyukov VI. Age-related aspects of heart remodeling in children after transcatheter correction of atrial septal defect. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(1):11–19. (In Russian)] DOI: 10.17116/kardio2021140111
28. Евсеев ЕП, Головина ВИ., Иванов В.А., Белов Ю.В. Пластика синус септум дефекта с коррекцией частичного аномального дренажа легочных вен из миниторакотомного доступа. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(1):85–88. [Evseev EP, Golovina VI, Ivanov VA, Belov YuV. Sinus septal defect closure with correction of partial anomalous pulmonary vein drainage through mini-thoracotomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery – Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(1):85–88. (In Russian)] DOI: 10.17116/hirurgia202001185
29. Ковальчук ИА, Рафаели ИР, Азаров АВ, Семитко СП, Иоселиани ДГ. Особенности эндоваскулярного закрытия вторичного дефекта межпредсердной перегородки у больных старшего возраста. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):64–68. [Kovalchuk IA, Rafaeli IR, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. Features of endovascular closure of secondary atrial septal defect in older patients. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):64–68. (In Russian)] DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200250
30. Шушпанников ПА, Тарасов РС. Транскатетерная коррекция дефектов межпредсердной перегородки у детей: фокус на ремоделирование сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(1):82–91. [Shushpannikov PA, Tarasov RS. Endovascular closure of atrial septal defects in children: heart remodeling. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(1): 82–91 (In Russian)] DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91
31. Zaoui N, Boukabous A, Bachir N, Terki A, Irid N. Percutaneous Atrial Septal Defect (ASD) closure technique in case of association with an azygos continuation of the inferior vena cava “case report”. *Journal Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2022;(7):104–108. DOI: 10.29328/journal.jccm.1001143
32. Ackermann S, Quandt D, Hagenbuch N, Niesse O, Christmann M, Knirsch W, Kretschmar O. Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Children with and without Fluoroscopy: A Comparison. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019;(1):9. DOI: 10.1155/2019/6598637
33. Голухова ЕЗ, Сливнева ИВ, Рыбка ММ, Мамалыга МЛ, Алехин МН, Ключников ИВ, Антонова ДЕ, Маратов ДИ, Волковская ИВ. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):206–223. [Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, Mamalyga ML, Alekhin MN, Klyuchnikov IV, Antonova DE, Marapov DI, Volkovskaya IV. Structural and functional changes of the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):206–203. (In Russian)] DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223
34. Abdul H, Condliffe R, Swift AJ, Alabed S, Kiely DG, Charalampopoulos AA. Assessment of Right Ventricular Function – a State of the Art. *Journal Current Heart Failure Reports*. 2023;(20):194–207 DOI: 10.1007/s11897-023-00600-6
35. Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle–State of the Art. *Journal Heart, Lung and Circulation*. 2019;(28):1339–1350 DOI:10.1016/j.hlc.2019.04.016
36. Silvertown NA, Gebhardt BR, Maslow A. The Intraoperative Assessment of Right Ventricular Function During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36(10): 3904–3915. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.05.028
37. Benes J, Kotrc M, Wohlfahrt P, Kroupova K, Tupy M, Kautzner J, Melenovsky V. Right ventricular global dysfunction score: a new concept of right ventricular function assessment in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;(10):1194174. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1194174

38. Blessing R, Drosos I, Münzel T, Wenzel P, Gori T, Dimitriadis Z. Evaluation of right atrial function by two-dimensional echocardiography and strain imaging in patients with RCA CTO recanalization. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;(23):85. DOI: 10.1186/s12872-023-03108-y

39. Hosseinsabet A, Mahmoudian R, Jalali A, Mohseni-Badalabadi R, Davarparand T. Normal Ranges of Right Atrial Strain and Strain Rate by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;(8):771647. DOI: 10.3389/fcvm.2021.771647

40. Sezer A, Özyurt A, Narin N, Pamukcu Ö, Sunkak S, Argun M, Baykan A, Üzümlü K. The immediate haemodynamic response and right and left cardiac remodelling after percutaneous transcatheter closure of secundum atrial septal defect in children: a longitudinal cohort study. *Cardiology in the Young*. 2021;31(9):1476-1483. DOI: 10.1017/s1047951121000500

41. Gloan LL, Legendre A, Iserin L, Ladouceur M. Laurence Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *Journal Thoracic Disease*. 2018;10(24):2854-2863. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.80

42. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, Lung B, Kluin J, M Lang I, Meijboom F, Moons P, J M Mulder B, Oechslin E, W Roos-Hesselink J, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *European Heart Journal*. 2021;42(6):563-645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554

Сведения об авторах

Сакович Виталий Валерьевич, ассистент кафедры, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Карлаульная, д. 45; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5139165; e-mail: sakovichvitaly@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5354-6427>

Ганкин Марк Исакович, заведующий отделением, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Карлаульная, д. 45; тел.: +7(902)9412760; e-mail: gankin@yandex.ru

Дробот Дмитрий Борисович, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская федерация, 660020, г. Красноярск, ул. Карлаульная, д. 45; тел.: +7(902)9276342; e-mail: profdrobot@yandex.ru

Матюшин Геннадий Васильевич, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)2126157; e-mail: matyushin@yandex.ru

Савченко Елена Александровна, к. м. н., доцент кафедры, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(903)9216151; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru

Сакович Ольга Михайловна, к. м. н., доцент кафедры, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5321727; e-mail: olgasakov@icloud.com

Author information

Vitaliy V. Sakovich, Assistant, The federal center of cardiovascular surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5139165; e-mail: sakovichvitaly@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5354-6427>

Mark I. Gankin, Chief of department, The federal center of cardiovascular surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7(902)9412760; e-mail: gankin@yandex.ru

Dmitry B. Drobot, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; The federal center of cardiovascular surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +7(902)9276342; e-mail: profdrobot@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0379-2926>

Genmadiy V. Matyushin, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)2126157 e-mail: matyushin@yandex.ru

Yelena A. Savchenko, Cand.Med.Sci., Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(903)9216151; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4438-1434>

Olga M. Sakovich, Cand.Med.Sci., Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5321727; e-mail: olgasakov@icloud.com

Дата поступления: 08.09.2022
Дата рецензирования: 08.11.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 08 September 2022
Revision Received 08 November 2023
Accepted 30 November 2023

Оригинальные исследования / Original research



© ТЕТЕНЕВА А. В., БЕСПАЛОВА И. Д., СЕРДЮКОВ Н. А., БОДРОВА Т. Н., ВЕСНИНА Ж. В., ТОНКИХ О. С., НЕСТЕРОВИЧ С. В., ПОЛЯКОВА Д. В., ДУБАКОВ А. В., КОЩАВЦЕВА Ю. И., ТЕТЕНЕВ К. Ф., ИОППА Е. А., ЧОМАЕВА З. С.

УДК: 616.24:616-018.2-007.17:616-393

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-33-40

Структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания

А. В. Тетенева¹, И. Д. Беспалова¹, Н. А. Сердюков¹, Т. Н. Бодрова¹, Ж. В. Веснина², О. С. Тонких¹, С. В. Нестерович¹, Д. В. Полякова¹, А. В. Дубаков¹, Ю. И. Кошавцева¹, К. Ф. Тетенев¹, Е. А. Иоппа¹, З. С. Чомаева¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 634012, Российская Федерация

Цель исследования. Сопоставить функциональные и структурные нарушения бронхолегочной системы у лиц призывного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ндСТ) и недостаточностью питания (НП).

Материал и методы. Были обследованы 60 пациентов призывного возраста с 18 до 27 лет мужского пола, из них: 30 с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани, не имеющих острой или хронической бронхолегочной патологии, и контрольная группа – 30 здоровых добровольцев. Всем пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) с определением показателей плотности (ПП) в различных отделах легких, спирография с оценкой функции внешнего дыхания и бодиплетизмография с изучением структуры общей емкости легких с оценкой бронхиального сопротивления.

Результаты. Сравнительный анализ показателей функции аппарата внешнего дыхания показал, что у пациентов с ндСТ и НП показатели соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ, % и минутный объем дыхания (МОД) независимо от уровня бронхиального сопротивления статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы. Показатели, характеризующие структуру общей емкости легких (ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) у пациентов с ДСТ существенно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, и они не зависят от значений бронхиального сопротивления. У пациентов основной группы обнаружено статистически значимое снижение плотности легких не только при исследовании интегральных, но и при оценке региональных денситометрических показателей легких (ИППЛ и РППЛ).

Заключение. Анализ функциональных показателей вентиляции легких у пациентов с ндСТ на фоне НП показал признаки синдрома гипервентиляции, легочной гиперинфляции и первичной эмфиземы легких, наличие которой подтверждается и морфологически по существенному снижению интегральных и региональных денситометрических показателей легких. Морфофункциональная оценка состояния бронхолегочной системы при дисплазии соединительной ткани и дефиците массы тела на доклиническом этапе может быть предложена для своевременной диагностики (на этапе призывной комиссии) первичной эмфиземы легких и предупреждения развития ее тяжелых осложнений.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, недостаточность питания, структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы, эмфизема легких, бронхиальное сопротивление, денситометрия легких.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Тетенева АВ, Беспалова ИД, Сердюков НА, Бодрова ТН, Веснина ЖВ, Тонких ОС, Нестерович СВ, Полякова ДВ, Дубаков АВ, Кошавцева ЮИ, Тетенев КФ, Иоппа ЕА, Чомаева ЗС. Структурные и функциональные нарушения бронхолегочной системы у пациентов с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):33-40. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-33-40

Structural and functional disorders of the bronchopulmonary system in patients with connective tissue dysplasia and malnutrition

A. V. Teteneva¹, I. D. Beshpalova¹, N. A. Serdyukov¹, T. N. Bodrova¹, Z. V. Vesnina², O. S. Tonkikh¹, S. V. Nesterovich¹, D. V. Poljakova¹, A. V. Dubakov¹, Yu. I. Koshchavtseva¹, K. F. Tetenev¹, E. A. Ioppa¹, Z. S. Chomaeva¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk 634012, Russian Federation

The aim of the research. To compare functional and structural disorders of the bronchopulmonary system in people of conscription age with undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) and malnutrition.

Material and methods. A total of 60 male patients of conscription age from 18 to 27 years old were examined, of which 30 had phenotypic signs of connective tissue dysplasia, without acute or chronic bronchopulmonary pathology, while 30 age-matched volunteers did not have any apparent signs of health issues and were enrolled in the study as a control group. All patients underwent multispiral computed tomography of the chest organs (MSCT of the chest) with determination of density indicators in various parts of the lungs, spirometry with assessment of the functional state of the lungs and body plethysmography with the study of the structure of the total lung capacity with an assessment of bronchial resistance.

Results. A comparative analysis of the parameters of the function of external respiration system showed that the ratio of FEV1/FVC, % and respiratory minute volume (RMV), regardless of the level of bronchial resistance, in patients with uCTD and malnutrition was significantly higher than in the control group. The indicators characterising the structure of the total lung capacity (RV, TLC, RV/TLC) in patients with CTD were significantly higher ($p < 0.001$) than in the control group, and they did not depend on the values of bronchial resistance. In patients of the main group, a significant decrease in lung density was found not only in the study of integral parameters, but also in the assessment of regional lung densitometric parameters.

Conclusion. Analysis of the functional parameters of lung ventilation in patients with uCTD against the background of malnutrition showed signs of hyperventilation syndrome, pulmonary hyperinflation and primary pulmonary emphysema, the presence of which is also confirmed morphologically by a significant decrease in the integral and regional densitometric parameters of the lungs. Morpho-functional assessment of the state of the bronchopulmonary system with connective tissue dysplasia and underweight at the preclinical stage can be proposed for timely diagnosis (at the stage of the draft board) of primary pulmonary emphysema and prevention of the development of its severe complications.

Key words: connective tissue dysplasia, malnutrition, structural and functional disorders of the bronchopulmonary system, pulmonary emphysema, bronchial resistance, lung densitometry.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Teteneva AV, Bepalova ID, Serdyukov NA, Bodrova TN, Vesnina ZV, Tonkikh OS, Nesterovich SV, Poljakova DV, Dubakov AV, Koshchavtseva YuI, Tetenev KF, Ioppa EA, Chomaeva ZS. Structural and functional disorders of the bronchopulmonary system in patients with connective tissue dysplasia and malnutrition. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):33-40. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-33-40

Введение

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, лежащие в основе ассоциированных патологических процессов [1]. Высокий уровень распространенности в популяции в связи с накоплением генетических дефектов и негативным влиянием факторов внешней среды, склонность к прогрессированию клинических признаков, полиорганный характер нарушений с риском развития тяжелых осложнений впоследствии, в том числе, фатальных – определяют социально-медицинскую значимость своевременной диагностики ДСТ [1, 2, 3, 4, 5, 6]. К факторам, свидетельствующим об актуальности этой проблемы относят также: негативное влияние на качество жизни, риск возникновения хронической соматической патологии, ограничения в выборе профессии, негодность к военной службе, раннюю и тяжелую инвалидизацию, внезапную смерть в молодом возрасте. Учитывая особенности манифестации признаков ДСТ, детальный контакт с субъектами молодого возраста и выявление первых симптомов этого состояния происходит во время военно-призывной комиссии.

В настоящее время достигнуты большие успехи в диагностике ДСТ, касающиеся, главным образом, кардиоваскулярных расстройств [5, 6]. Изменения со стороны дыхательной системы менее изучены и реже расцениваются как следствие единого системного процесса [7]. Согласно клиническим рекомендациям комплекс клинических и функциональных нарушений со стороны органов дыхания обозначается как бронхолегочный синдром, в структуре которого самыми тяжелыми являются следующие патологические состояния: трахеобронхиальная дискинезия,

бронхоэктазы, эмфизема легких и спонтанный пневмоторакс. К наиболее часто встречающимся ранним клиническим признакам бронхолегочного синдрома при ДСТ относят также комбинирование сниженной толерантности к физической нагрузке, легочную гиперинфляцию, слабость дыхательных мышц с развитием впоследствии легочной артериальной гипертензии. По мнению некоторых авторов, функциональная недостаточность соединительной ткани при этой патологии связана генетически детерминированной «слабостью» каркаса всех легочных структур (бронхов, сосудов, альвеол), которая реализуется в процессе роста и развития под влиянием внешних воздействий в виде выше перечисленных синдромов и характеризуется прогрессивным течением. В качестве внелегочных факторов, характеризующих состояние аппарата внешнего дыхания при дисплазии соединительной ткани, отмечают: деформации грудной клетки и позвоночника, слабость дыхательной мускулатуры, дисрегуляцию дыхания и легочной гемодинамики [8]. Изменения со стороны органов дыхания при ДСТ могут быть диагностированы с помощью рутинных инструментальных методов исследования на относительно поздних этапах развития патологического процесса. В связи с этим, очевидна необходимость выявления предикторов этих последствий, с целью ранней диагностики и рациональной своевременной терапии с последующим наблюдением для предотвращения осложнений.

Поскольку одним из фенотипических проявлений недифференцированной ДСТ является дефицит массы тела, который сам по себе может негативно влиять на качество жизни и прогноз, снижать переносимость пациентами лечебных мероприятий и их эффективность, повышать риск инфекционных осложнений, приводя к значительным потерям ресурсов здравоохранения [7, 9, 10, 11, 12, 13, 14], можно считать актуальным исследование, направленное на

изучение структурных и функциональных изменений на доклиническом этапе со стороны органов дыхания у лиц молодого возраста с ДСТ и дефицитом массы тела.

Цель исследования: сопоставить функциональные и структурные нарушения бронхолегочной системы у лиц призывного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) и недостаточностью питания (НП).

Материал и методы

Для одномоментного сравнительного исследования из числа лиц, подлежащих призыву на военную службу, было отобрано 60 юношей в возрасте от 18 до 27 лет: основная группа составила 30 пациентов с нДСТ на фоне НП, средний возраст $21,2 \pm 2,3$ года с индексом массы тела (ИМТ) – $16,4 \pm 1,7$ кг/м². Диагноз нДСТ был установлен на основании комплексной оценки внешних и висцеральных фенотипических признаков, включая стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования [15]. Степень тяжести нДСТ оценивали по сумме баллов таблицы значимости клинико-инструментальных и лабораторных показателей, предложенной Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой в виде расчета интегрального показателя, учитывающего выраженность фенотипических признаков ДСТ [16]. Недостаточность питания оценивалась с помощью двух индексов – Кетле и Варге. ИМТ у всех пациентов был менее 18 кг/м², а индекс Варге – менее 1,5. При формировании группы предпочтение отдавалось лицам с большей выраженностью нДСТ, как правило, имеющим среднетяжелую и тяжелую степени.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие абсолютных или относительных противопоказаний к методам исследования, наличие заболеваний бронхолегочной системы, острых и хронических заболеваний другой локализации в фазе обострения, несогласие пациента участвовать в исследовании [15].

Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев мужского пола, без признаков ДСТ и нормальной массой тела (ИМТ – $23,4 \pm 1,5$ кг/м²), сопоставимые по возрасту с основной группой.

Помимо клинико-лабораторного обследования, предусмотренного для данной категории пациентов, производилась оценка функции аппарата внешнего дыхания методом спирографии и бодиплетизмографии с использованием универсальной бодикамеры (Masterlab Pro «ERICH JAGER», Германия), определялись статические и динамические спирометрические показатели, структура общей емкости легких (остаточная емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и ООЛ/ОЕЛ) и бронхиальное сопротивление (Raw). Вентиляционные показатели оценивались в процентах к должным величинам.

Для оценки морфологических изменений дыхательной системы всем пациентам выполнена стандартная мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) по обычной инспираторной методике на аппарате GE Healthcare Optima CT660 128. Параметры сканирования: толщина среза – 0,625 мм, эквивалентная допустимая доза – 3 мЗв, напряжение – 120 кВ, сила тока – 10 мА; обработка данных осуществлялась на рабочей станции Optima Pro (Бельгия). Производилась оценка интегральных и региональных показателей плотности легких (ИППЛ и РППЛ) у пациентов с ДСТ и НП и группы контроля [15, 17].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ «STATISTICA 10.0». Качественные признаки представлены в виде *n* (число больных с данным признаком) и % от их количества в группе. Количественные данные представлены в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения (*SD*) в случае нормального распределения данных и в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей – *Me* (*LQ*; *UQ*) при отсутствии нормального распределения переменных. Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро-Уилка. При сравнении независимых количественных признаков был использован непараметрический тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» (регистрационный № 8903). У всех исследуемых пациентов было получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

При оценке бронхиального сопротивления у пациентов с ДСТ обратило на себя внимание, что одна треть пациентов имела статистически значимо более низкие значения этого показателя, в связи с этим сравнительный анализ показателей спирографии и бодиплетизмографии был проведен в группах пациентов с разным уровнем бронхиального сопротивления и в контрольной группе (табл. 1).

При сравнении показателей функции аппарата внешнего дыхания в группах обнаружено, что бронхиальное сопротивление у пациентов группы 1 было сопоставимо с таковым в группе контроля. Несмотря на существенную разницу в значениях бронхиального сопротивления в группах пациентов с ДСТ статистически значимые различия по другим показателям отсутствовали, тогда как с группой контроля обнаружены различия по всем показателям. Средние значения ЖЕЛ у пациентов с ДСТ находились в пределах референсных величин, но были существенно ниже, чем в контрольной группе. Однако у трех пациентов обнаружены рестриктивные нарушения функции

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ДСТ на фоне НП и контрольной группы (Me (LQ; UQ))

Table 1

Comparative analysis of indicators of the function of external respiration in patients with CTD against the background of malnutrition and in the control group (Me (LQ; UQ))

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Пациенты с нДСТ и НП с нормальным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=19)	Пациенты с нДСТ и НП со сниженным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=11)	Контрольная группа (n=30)			
Rawвд, кПа·л ⁻¹ ·с	0,24 (0,21-0,27)	0,05 (0,01-0,06)	0,15 (0,10-0,25)	<0,001	0,06	<0,001
Rawвыд, кПа·л ⁻¹ ·с	0,31 (0,25-0,38)	0,08 (0,07-0,09)	0,28 (0,24-0,32)	<0,001	0,08	<0,001
ЖЕЛ, %	82,9 (73,3-92,1)	86,2 (76,6-88,0)	110,15 (105,7-113,6)	0,07	<0,001	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	100,4 (93,7 -108,5)	110,4 (106,7-113,8)	87,21 (83,55-89,48)	0,08	<0,001	<0,001
МОД, л/мин	11,3 (10,9 -13,6)	10,8 (8,9 -11,6)	8,2 (7,9 -8,7)	0,07	0,06	0,03
ОЕЛ, %	122,4 (101,5 -132,0)	124,7 (111,5-126,8)	110 (106,7-113,7)	0,09	<0,001	<0,001
ООЛ, %	117,1 (107,5 -128,2)	126,0 (115,2 - 132,5)	109,7 (102,8-116,6)	0,06	<0,001	<0,001
ООЛ/ОЕЛ, %	115,6 (102,3 -124,5)	118,7 (113,8-126,6)	95,6 (91,4-99,8)	0,08	<0,001	<0,001

Примечание: ЖЕЛ: жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОД – минутный объем дыхания, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, Raw – бронхиальное сопротивление, p – уровень статистической значимости.

Note: ЖЕЛ (VC) – vital capacity of the lungs, ОФВ1 (FEV1) – forced expiratory volume in 1 second, ФЖЕЛ (FVC) – forced vital capacity of the lungs, МОД (RMV) – respiratory minute volume, ОЕЛ (TLC) – total lung capacity, ООЛ (RV) – residual volume of the lungs, Raw – bronchial resistance, p – level of statistical significance.

внешнего дыхания легкой степени. Показатели соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ, % и минутный объем дыхания (МОД) независимо от уровня бронхиального сопротивления были статистически значимо выше в основной группе, чем у лиц контрольной группы. Данные изменения можно объяснить синдромом гипервентиляции, одним из вариантов течения бронхолегочного синдрома при нДСТ.

Все показатели, характеризующие структуру общей емкости легких (ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) у пациентов с нДСТ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, при этом они не зависели от значений бронхиального сопротивления. У абсолютного большинства пациентов основной группы у 23 из 30 (76,7 %) обнаружено повышение ООЛ, ОЕЛ и ООЛ/ОЕЛ, при этом у 16 (53,3 %) человек ООЛ превышал 120 %, что характерно для первичной эмфиземы легких, в основе которой лежит механизм легочной гиперинфляции.

Значительное снижение аэродинамического бронхиального сопротивления (Raw) у части пациентов с нДСТ и НП можно объяснить слабостью

(гиперэластичностью) соединительнотканного каркаса воздухопроводящего аппарата легких.

Анализ полученных результатов исследования вентиляционной функции легких у пациентов и сопоставление с данными других авторов позволил определить большую выраженность легочной гиперинфляции у пациентов с ДСТ на фоне НП [18]. Можно полагать, что легочная гиперинфляция, на фоне нормальных или сниженных значений бронхиального сопротивления может быть обусловлена не только снижением эластичности легочной ткани, но и слабостью дыхательной мускулатуры при дефиците массы тела – механизмами, которые лежат в основе развития первичной эмфиземы при изучаемом нами патологическом процессе [18, 19].

Следующим этапом научного поиска было провести сравнительный анализ интегральных и региональных показателей плотности легких (ИППЛ и РППЛ) в группах пациентов с ДСТ и НП и группой контроля.

В табл. 2 представлены полученные с помощью МСКТ ОГК показатели интегральной плотности

легких (ИППЛ) у пациентов с нДСТ и НП и контрольной группы.

У пациентов основной группы ИППЛ были статистически значимо снижены ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными параметрами контрольной группы не зависимо от уровня бронхиального сопротивления, что является морфологическим подтверждением первичной эмфиземы легких у пациентов с ДСТ.

Снижение плотности легких были выявлены не только при исследовании интегральных, но и при оценке региональных денситометрических показателей легких (РППЛ). При этом наиболее выраженные изменения в виде снижения РППЛ выявлены в нижних отделах легких (табл. 3).

Известно, что в основе диспластической трансформации архитектоники легочной ткани при нДСТ

лежат нарушения целостности межальвеолярных перегородок, дистрофии эластических и мышечных волокон мелких бронхов, ведущие к снижению эластичности диспластически измененной легочной ткани и повышению растяжимости легких [20].

Наиболее вероятно, выявленные нами морфофункциональные изменения бронхолегочной системы обусловлены включением адаптационного механизма – стромальной поддержки ослабленного альвеолярного каркаса. Выявленное снижение плотности легких, при регистрации как интегральных, так и региональных денситометрических показателей при разных значениях бронхиального сопротивления и повышение показателей общей емкости легких при ДСТ позволяет думать о том, что формирование легочной гиперинфляции и эмфиземы было первичным, в отличие от

Таблица 2

Сравнительный анализ интегральных показателей плотности легких у пациентов с нДСТ и НП и группы контроля (Me (LQ; UQ))

Table 2

Comparative analysis of integral indicators of lung density in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia and malnutrition and in the control group (Me (LQ; UQ))

Показатель плотности легких	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Пациенты с нДСТ и НП с нормальным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=19)	Пациенты с нДСТ и НП со сниженным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=11)	Контрольная группа (n=30)			
Левое легкое	-937 (-894-(-964))	-927 (-897-(-944))	-708 (-698-(-719))	0,07	0,02	0,01
Правое легкое	-912 (-892-(-924))	909 (-876-(-917))	-714 (-699-(-722))	0,08	0,02	0,03

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Note: p – statistical significance level.

Таблица 3

Сравнительный анализ региональных показателей плотности легких у пациентов с нДСТ и НП и группы контроля (Me (LQ; UQ))

Table 3

Comparative analysis of regional indicators of lung density in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia and malnutrition and in the control group (Me (LQ; UQ))

Показатели плотности легких (ППЛ) для правого (ПЛ) и левого (ЛЛ) легкого		Группа 1	Группа 2	Группа 3	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Пациенты с нДСТ и НП с нормальным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=19)	Пациенты с нДСТ и НП со сниженным значением Raw кПа·л ⁻¹ ·с (n=11)	Контрольная группа (n=30)			
ЛЛ	Верхняя зона	-927 (-917-(-935))	-911 (-876-(-943))	-626 (-590-(-688))	0,06	0,01	0,01
	Средняя зона	-902 (-869-(-921))	898 (-877-(-913))	-707 (-699-(-718))	0,06	0,03	0,03
	Нижняя зона	-957 (-877-(-961))	-965 (-918-(-989))	-735 (-701-(-778))	0,07	0,02	0,02
ПЛ	Верхняя зона	927 (-917-(-935))	-911 (-876-(-943))	-626 (-590-(-688))	0,07	0,01	<0,02
	Средняя зона	-908 (-875-(-929))	-905 (-873-(-921))	-712 (-692-(-728))	0,08	0,01	0,01
	Нижняя зона	-948 (-898-(-972))	-959 (-927-(-968))	-758 (-738-(-802))	0,08	0,02	0,01

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Note: p – statistical significance level.

бронхообструктивной патологии и при недостаточности питания на функциональные показатели может влиять также и слабость дыхательной мускулатуры.

Заключение

Анализ функциональных показателей вентиляции легких у пациентов с нДСТ на фоне НП показал признаки синдрома гипервентиляции, легочной гиперинфляции и первичной эмфиземы легких, наличие которой подтверждается и морфологически по существенному снижению интегральных и региональных показателей плотности легких. Морфофункциональная оценка состояния бронхолегочной системы при нДСТ на фоне НП на доклиническом этапе может быть предложена для своевременной диагностики (на этапе призывной комиссии) первичной эмфиземы легких и предупреждения развития ее тяжелых осложнений.

Литература / References

1. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137-209. [Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137-209. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037
2. Lukianenko N, Nurgaliyeva Z, Astapieva O, Starenkiy V, Pidchenko N. Congenital malformations of the urinary system as visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Postgraduate Medicine*. 2023;135(1):67-71. DOI: 10.1080/00325481.2022.2131439
3. Журавлева АН, Сатыбалдыев АМ, Зинченко РА, Кириллова МО, Кадышев ВВ. Анализ ассоциаций недифференцированной дисплазии соединительной ткани с развитием первичной открытоугольной глаукомы. Клинико-генетические аспекты. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):7480. [Zhuravleva AN, Satybaldyev AM, Zinchenko RA, Kirillova MO, Kadyshv VV. Analysis of associations of undifferentiated connective tissue dysplasia with the development of primary open-angle glaucoma. Clinical and genetic aspects. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(6):7480. (In Russian)] DOI: 10.17116/oftalma202113706174
4. Хайбуллина ДХ, Есин РГ. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7):711. [Khaibullina DKh, Esin RG. Neurological aspects of connective tissue dysplasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7):711. (In Russian)] DOI: 10.17116/jnevro20231230717

5. Ibadova TV, Maliar VV, Maliar VV, Maliar VV. Epidemiology of the prevalence of phenotypic signs undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in woman with miscarriages. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(4):880-883.

6. Romash IB, Mishchuk VG. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1492-1498.

7. Логинова ЕН, Кирх ЕА, Нечаева ГИ, Лялюкова ЕА, Темерева ЕА, Богатырев ИВ, Семенова ЕВ. Дисплазии соединительной ткани: онконастороженность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):190-195. [Loginova EN, Kirkh EA, Nechaeva GI, Lyalyukova EA, Temereva EA, Bogatyrev IV, Semenova EV. Connective tissue dysplasia: cancer circumspection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):190-195. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-190-195

8. Логинова ЕН., Кирх ЕА, Нечаева ГИ, Мартынов АИ, Друк ИВ, Семенкин АА, Дакуко АН. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4991. [Loginova EN, Kirkh EA, Nechaeva GI, Martynov AI, Druk IV, Semenkin AA, Dakuko AN. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4991. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4991

9. Smetanin M, Pimenov L, Chernyshova T. Connective tissue dysplasia in the aspect of sudden cardiac death. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;(45-1):46-49.

10. Логинова ЕН, Нечаева ГИ, Дакуко АН, Богатырев ИВ. Фенотипические особенности пациентов с аритмическим синдромом при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):426-427. [Loginova EN, Nechaeva GI, Dakuko AN, Bogatyrev IV. Phenotypical features of young patients with arrhythmic syndrome and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):426-427. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2022.17102

11. Вершинина МВ. Морфофункциональная характеристика бронхолегочной системы при дисплазии соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал*. 2007;88(S5):56-61. [Vershshina MV. Morphofunctional characteristics of the bronchopulmonary system in connective tissue dysplasia. *Kazan Medical Journal*. 2007;88(S5):56-61. (In Russian)]

12. Костюченко ЛА, Мальченко ТД, Рахмонова ШМ, Рахмонова БХ, Субботин ЕА. Оценка функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Бюллетень медицинской науки*. 2023;29(1):77–83. [Kostyuchenko LA, Malchenko TD, Rakhmonova SM, Rakhmonova BH, Subbotin EA. Assessment of external respiratory function in young individuals with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Medical Science*. 2023;29(1):77–83. (In Russian)] DOI: 10.31684/25418475-2023-1-77
13. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Anesthesia*. 2022;32(2):174–180. DOI: 10.1111/pan.14365
14. Зильбер АП. Этюды респираторной медицины. Москва: МЕДпресс-информ, 2022:792. [Zil'ber AP. Sketches of respiratory medicine. Moscow: MEDpress-inform, 2022:792 (In Russian)]
15. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 2021;375:n1974. DOI: 10.1136/bmj.n1974
16. Нечаева ГИ, Вершинина МВ, Говорова СЕ. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? *Пульмонология*. 2010;(3):5–10. [Nechaeva GI, Vershinina MV, Govorova SE. Respiratory pathology and dysplasia of the connective tissue: is the sole concept achievable? *Pulmonology*. 2010;(3):5–10. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2010-3-5-10
17. Колтунов ИЕ, Горбунов АВ, Дегтярева МВ, Выхристюк ОФ, Ерохина АВ. Возможности компьютерной томографии органов грудной клетки в определении характера поражения легких и степени тяжести бронхолегочной дисплазии у новорожденных и детей первого года жизни. *Трудный пациент*. 2018;16(1-2):36–40. [Koltunov IE, Gorbunov AV, Degtyareva MV, Vykhristyuk OF, Erokhina AV. Computed Tomography of the Chest in Assessing Pulmonary Changes and Clinical Severity of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates and Infants. *Difficult Patient*. 2018;16(1-2):36–40 (In Russian)]
18. Веснина ЖВ, Анашбаев ЖЖ, Тетенева АВ, Кривоногов НГ, Беспалова ИД, Сазонова СИ, Сердюков НА, Потапов КВ. Радионуклидные методы в оценке легочной перфузии и вентиляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):22–27. [Vesnina ZV, Anashbaev ZZ, Teteneva AV, Krivinogov NG, Bepalova ID, Sazonova SI, Serdyukov NA, Potapov KV. Radionuclide methods in assessing pulmonary perfusion and ventilation in patients with connective tissue dysplasia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):22–27. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-22-27
19. Логинова ЕН, Лялюков АВ, Терещенко ЮВ, Потапов ВВ, Семенова ЕВ. Коррекция нутритивных расстройств на фоне наследственных форм дисплазии соединительной ткани. *Терапия*. 2019;5(7):97–102. [Loginova EN, Ljaljukov AV, Tereshhenko JuV, Potapov VV, Semenova EV. Correction of nutritional disorders against the background of hereditary forms of connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2019;5(7):97–102. (In Russian)] DOI: 10.18565/therapy.2019.7.97-101
20. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, Montoro-Huguet M. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*. 2022;14(12):2392. DOI: 10.3390/nu14122392
21. Друк ИВ, Нечаева ГИ, Резиновская ТЛ. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Терапия*. 2020;6(40):52–58. [Druk IV, Nechaeva GI, Rezinovskaya TL. Deficiency of body mass in a group of young-age patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;6(40):52–58. (In Russian)] DOI: 10.18565/therapy.2020.6.52-58
22. Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Сугян НГ, Симакова МА. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. *Медицинский совет*. 2019;(2):200–208. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Sugyan NG, Simakova MA. Malnutrition in pediatric practice: differential diagnosis and possibilities for nutritional support. *Medical Council*. 2019;(2):200–208. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-200-208
23. Тетенева АВ, Сердюков НА, Бодрова ТН, Величко СА, Беспалова ИД, Карзилов АИ, Ларченко ВВ, Тетенев КФ, Мишустина ЕЛ, Поровский ЯВ, Месько ПЕ, Потапов КВ. Вентиляционная функция и механические свойства легких у лиц призывного возраста с дисплазией соединительной ткани и недостаточностью питания. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6):143. [Teteneva AV, Serdjukov NA, Bodrova TN, Velichko SA, Bepalova ID, Karzilov AI, Larchenko VV, Tetenev KF, Mishustina EL, Porovskij YaV, Mesko PE, Potapov KV. Ventilation function and mechanical properties of lungs in persons of military age with connective tissue dysplasia and malnutrition. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(6):143. (In Russian)]
24. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2009. 702 с. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors. SPb.: ELBI-SPb.; 2009. 702 p. (In Russian)]
25. Вершинина МВ, Нечаева ГИ, Гринберг ЛМ, Говорова СЕ, Хоменя АА, Багишева НВ. Клинико-функциональные составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;(2):55–61.

[Vershina MV, Nechaeva GI, Grinberg LM, Govorova SE, Homenja AA, Bagisheva NV. Clinical and functional components of bronchopulmonary syndrome in connective tissue dysplasia. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(2):55-61. (In Russian)] DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-55-61

26. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ, Вершинина МВ, Викторова ИА, Громова ОА, Дрокина ОВ, Друк ИВ, Дубилей ГС, Ильиных АА, Кудинова ЕГ, Лисиченко ОВ, Логинова ЕН, Лялюкова ЕА, Нагаева ТА, Надей ЕВ, Плотникова ОВ, Пономарева ДА, Семенкин АА, Смольнова ТЮ, Степура ОБ, Суворова АВ, Трошин ИЮ, Шупина МИ, Яковлев ВМ. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):2-76. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV, Viktorova IA, Gromova OA, Drokina OV, Druk IV, Dubilej GS, Il'inyh AA, Kudinova EG, Lisichenko OV, Loginova EN, Ljaljukova EA, Nagaeva TA, Nadej EV, Plotnikova OV, Ponomareva DA, Semenkin AA, Smol'nova TJu, Stepura OB, Suvorova AV, Troshin IJu, Shupina MI, Jakovlev VM. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001

Сведения об авторах

Тетенева Анна Валентиновна, д. м. н., проф., кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2644465; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

Беспалова Инна Давидовна, д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1917); e-mail: innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Сердюков Николай Алексеевич, соискатель, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +79138757047; e-mail: serdyukov.n.a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1212-0280>

Бодрова Тамара Николаевна, д. м. н., проф., кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1915); e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Веснина Жанета Владимировна, д. м. н., зав. лабораторией – врач-радиолог, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 634012, г. Томск; ул. Киевская, 111-А, тел.: +7(382)2558298; e-mail: zhvesnina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9238-6814>

Тонких Ольга Сергеевна, к. м. н., зав. отделением лучевой диагностики и лучевой терапии клиник, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1738); e-mail: ostonkih@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Нестерович Софья Владимировна, к. м. н., главный врач клиник, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1005); e-mail: snesterovich@mail.ru

Полякова Дарья Викторовна, заместитель главного врача по медицинской части клиник, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1005); e-mail: grineffa@mail.ru

Дубаков Алексей Владимирович, к. м. н., врач отделения функциональной диагностики клиник, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1117); e-mail: dubakov.av.ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9708-0075>

Кощавцева Юлия Игоревна, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1914); e-mail: kossy09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5260-4832>

Тетенев Константин Федорович, к. м. н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1914); e-mail: ktetenov@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5306-6589>

Иоппа Елизавета Алексеевна, аспирант, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; +7(382)2901101(1738); e-mail: mezikova-liza@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3782-8939>

Чомаева Зауата Сеитумаровна, ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: +7(382)2901101(1914); e-mail: zayata@mail.ru

Author information

Anna V. Teteneva, Dr.Med.Sci., Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2644465; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

Inna D. Bepalova, Dr.Med.Sci., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1917); e-mail: innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Nikolaj A. Serdyukov, applicant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +79138757047; e-mail: serdyukov.n.a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1212-0280>

Tamara N. Bodrova, Dr.Med.Sci., Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1915); e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Zhaneta V. Vesnina, Dr.Med.Sci., Head of Laboratory – Radiologist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634034; Phone: +7(382)2558298; e-mail: zhvesnina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9238-6814>

Ol'ga S. Tonkikh, Cand.Med.Sci., Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Clinics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1738); e-mail: ostonkih@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Sof'ja V. Nesterovich, Cand.Med.Sci., Chief Physician of Clinics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1005); e-mail: snesterovich@mail.ru

Dar'ya V. Poljakova, Deputy Chief Physician for the Medical Part of Clinics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1005); e-mail: grineffa@mail.ru

Aleksej V. Dubakov, Cand.Med.Sci., Physician of the Department of Functional Diagnostics of Clinics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1117); e-mail: dubakov.av.ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9708-0075>

Yuliya I. Koshchavtseva, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1914); e-mail: kossy09@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5260-4832>

Konstantin F. Tetenev, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1914); e-mail: ktetenov@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5306-6589>

Elizaveta A. Ioppa, Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1738); e-mail: mezikova-liza@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3782-8939>

Zauata S. Chomaeva, Resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(382)2901101(1914); e-mail: zayata@mail.ru

Дата поступления: 05.06.2023
Дата рецензирования: 21.10.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 05 June 2023
Revision Received 21 October 2023
Accepted 30 November 2023

© ЧЕРНЫХ Е. М., ХАСАНОВА Н. М., КАРЯКИН А. А., ЩЕПОЧКИНА М. С.

УДК 616:00

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-41-49

Социально-демографические особенности и структура коморбидной патологии у пациентов с инсультом в Архангельской области

Е. М. Черных¹, Н. М. Хасанова^{1,2}, А. А. Карякин¹, М. С. Щепочкина¹¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск 163000, Российская Федерация²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

Цель исследования. Выявление социально-демографических особенностей и анализ структуры коморбидных заболеваний у пациентов с инсультом, проживающих в Архангельской области.

Материал и методы. Анализировали результаты лечения 1665 пациентов с инсультом, выписанных из регионального сосудистого центра (РСЦ) Архангельской областной клинической больницы (АОКБ) с января 2017 по декабрь 2020 г. Оценивали половозрастную структуру, количество дней до госпитализации в РСЦ от начала заболевания, распределение пациентов в зависимости от типа инсульта, сопутствующих заболеваний.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 63,7±11,3 лет. Мужчины преобладали в возрастной группе 41-69, женщины в группах старше 70 лет. У мужчин 50-69 лет в сравнении с женщинами чаще случались атеротромботические и лакунарные инсульты, а у женщин – кардиоэмболические. Во всех возрастных группах, кроме крайних, количество криптогенных инсультов преобладало у женщин. У 63,5 % пациентов сосуществовало от 1 до 3 сопутствующих заболеваний, у 33,7 % – от 4 до 6. Наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ), изолированно и в сочетании с другими заболеваниями, у мужчин она чаще сочеталась с церебральным атеросклерозом (ЦА) или ишемической болезнью сердца (ИБС), у женщин преобладали комбинации АГ с сахарным диабетом (СД) и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Среди всех возрастов у женщин чаще фиксировались СД, фибрилляция предсердий (ФП), стенокардия напряжения (СН) и ЦА. У мужчин молодого и среднего возраста чаще встречались АГ, ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и ХСН.

Заключение. Необходимо учитывать сочетание сопутствующих заболеваний у пациента с инсультом, что обусловит пациент-ориентированный подход при осуществлении вторичной профилактики инсульта и проведении реабилитации. Выявленные половозрастные группы пациентов с преобладанием определенной коморбидной патологии могут быть учтены при разработке мероприятий первичной профилактики инсульта.

Ключевые слова: инсульт, структура коморбидных заболеваний, половозрастные особенности, Архангельская область.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Черных ЕМ, Хасанова НМ, Карякин АА, Щепочкина МС. Социально-демографические особенности и структура коморбидной патологии у пациентов с инсультом в Архангельской области. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):41-49. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-41-49

Socio-demographic features and structure of comorbidity in patients with stroke in the Arkhangelsk region

Е. М. Chernykh¹, N. M. Khasanova^{1,2}, A. A. Karyakin¹, M. S. Shchepochkina¹¹Northern State Medical University, Arkhangelsk 163000, Russian Federation²Children's Scientific Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA of Russia, St. Petersburg 197022, Russian Federation

The aim of the research. Identification of socio-demographic characteristics and analysis of the structure of comorbidities in patients with stroke residing in the Arkhangelsk region.

Material and methods. The results of treatment of 1,665 patients with stroke discharged from the regional stroke centre (RSC) of the Arkhangelsk Regional Clinical Hospital (ARCH) from January 2017 to December 2020 were analysed. We assessed the gender and age structure, the number of days before hospitalisation in the RSC from the onset of the disease, the distribution of patients depending on the type of stroke, and concomitant diseases.

Results. The average age of the patients was 63.7±11.3 years. Men predominated in the age group of 41-69 years and women prevailed in groups of subjects aged over 70 years. In men aged 50-69 years, compared with women, atherothrombotic and lacunar strokes occurred more often, and in women, cardioembolic strokes occurred. In all age groups, except extreme ones, the number of cryptogenic strokes predominated in women. In 63.5 % of patients, from 1 to 3 concomitant diseases coexisted, in 33.7 % – from 4 to 6. Arterial hypertension (AH) was the most common one, isolated and in combination with other diseases; in men, it was more often combined with cerebral atherosclerosis (CA) or coronary heart disease (CHD); in women, combinations of hypertension with diabetes mellitus (DM) and chronic heart failure (CHF). Among all ages, women were more likely to have diabetes, atrial fibrillation (AF), angina pectoris (AP), and CA. In young and middle-aged men, hypertension, ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis (PICS) and CHF were more common.

Conclusion. It is necessary to take into account the combination of concomitant diseases in the patient with stroke, which will determine a patient-centered approach in secondary stroke prevention and rehabilitation. The identified sex and age groups of patients with predominance of certain concomitant pathology can be taken into account when developing measures for the primary prevention of stroke.

Key words: stroke, structure of comorbidity, gender and age characteristics, Arkhangelsk region.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chernykh EM, Khasanova NM, Karyakin AA, Shchepochkina MS. Socio-demographic features and structure of comorbidity in patients with stroke in the Arkhangelsk region. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):41-49. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-41-49

Инсульт продолжает оставаться одним из самых социально-значимых заболеваний как в мире, так и в Российской Федерации. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения [1]. Инсульт является преобладающей причиной инвалидизации населения в РФ (3,2 на 1000 населения) [2]. При этом 15-30 % пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постоянном уходе, 20 % не могут самостоятельно передвигаться и только 10 % возвращаются к своей прежней деятельности [3]. Соответственно, инсульт несет огромное финансово-экономическое бремя для системы здравоохранения. Исходя из этого, проблемы реабилитации, а также первичной и вторичной профилактики острых цереброваскулярных заболеваний актуальны как никогда.

Одним из важных факторов успешности реабилитационных мероприятий является адекватная оценка реабилитационного потенциала и минимизация реабилитационных рисков, что в свою очередь обусловлено наличием определенных сопутствующих заболеваний [4].

Понятие коморбидности впервые было введено в 1970 г. [4]. В настоящее время под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [5]. Общепризнанной классификации коморбидности на настоящий момент не существует. Были попытки выделения причинного осложненного, неуточненного и ятрогенного типов коморбидности (классификации Kraemer HC, (1995), Van den Akker M, (1996) [6]. Сейчас выделяют три вида коморбидности: трансиндромальная, транснологическая и хронологическая. Первые два варианта описывают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний требует их временного совпадения или временной последовательности [5].

Коморбидность является одной из причин более тяжелого течения инсульта и большей части неблагоприятных исходов [7]. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с инсультом может оказывать значимое влияние не только на течение основного заболевания, но и ограничивать проведение реабилитационных мероприятий, что влияет на эффективность восстановления нарушенных функций [4]. В связи с этим важно изучение особенностей коморбидности у пациентов с инсультом с целью оптимизации реабилитационных мероприятий и проведения более точечной вторичной профилактики инсульта.

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания при инсульте являются также

и общепринятыми корригируемыми факторами риска: АГ, дислипидемия, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, ФП, СД [8].

Наиболее важный модифицируемый фактор риска всех типов инсульта – АГ [8,9], которая обуславливает развитие более 60 % инсультов [10]. Частота инсульта увеличивается пропорционально как систолическому, так и диастолическому давлению, увеличивая относительный риск в 3,1 раза для мужчин и в 2,9 раза для женщин [9]. Примерно у трети больных гипертонической болезнью разовьется инсульт [8]. По данным различных исследований АГ встречается при ишемическом инсульте (ИИ) в 99-100 % случаев [5] и до 70-93 % при геморрагическом инсульте (ГИ) [11, 14].

Существенный вклад в развитие цереброваскулярных заболеваний вносит патология сердца. Она является основной причиной кардиоэмболического инсульта [8]. Одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний при инсульте является ИБС (варьирует от 18 до 72 % случаев) [14], в том числе с наличием нарушения ритма сердца. СН фиксируется в 72-74 % случаев у больных с ИИ [5], ФП в 36 % [12], инфаркт миокарда в анамнезе (ПИКС) в 23 % [12].

СД диагностируется у трети больных ИИ [15, 16], в разных источниках эти цифры варьируют от 30 % [17] до 41 % [5]. В 5–33 % случаев СД у этих пациентов выявляется впервые [18]. Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается почти у каждого четвертого больного с ИИ [5].

От выраженности коморбидного фона (количества сопутствующих заболеваний) зависит тяжесть течения инсульта и его исход [19]. При оценке количества сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ИИ по данным разных источников выявляли изолированно одно заболевание – АГ – в 47 % случаев [13], 2 заболевания в 31 % [13] и 72 % [12], 3 заболевания в 10 % [13] и 52,5 % [12], 4 заболевания в 2,5 % [13] и 12,5 % [12]. В случае ГИ у 7 % сопутствующая патология отсутствовала [13]. Сочетание двух и более заболеваний увеличивается с 10 % в молодом возрасте до 80 % у лиц 80 лет и старше [15].

Стоит отметить наиболее часто описанные в исследованиях комбинации сопутствующих заболеваний при ИИ, такие как АГ+ФП (36 %), АГ+ИБС+ФП (34,5 %) [12], СН+ФП (34,5 %) [5], АГ+ПИКС (23 %), АГ+ПИКС+ФП и АГ+ПИКС+ФП+СД, выявляемые у 18 % больных ИИ [13]. При ГИ описано сочетание АГ с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД в 46 % случаев [12]. Существуют данные о комбинации СД и ПИКС в качестве самых неблагоприятных факторов летального исхода при кардиоэмболическом инсульте [3].

Помимо корригируемых факторов риска инсульта, к которым относятся сопутствующие заболевания, на риск возникновения инсульта будут влиять демографические характеристики, такие как пол и возраст больных. Возраст является наиболее значимым немодифицируемым фактором риска инсульта. С каждым десятилетием после 55 лет риск возникновения инсульта увеличивается более чем в два раза [12, 20]. Старение само по себе способствует развитию многих сосудистых факторов риска, таких как АГ, СД, дислипидемия и ожирение. Кроме того, пожилой возраст связан с глубокими патофизиологическими изменениями в ЦНС, которые лежат в основе повышенной восприимчивости мозга к ишемическому повреждению [21].

Относительно гендерных различий, в целом риск инсульта ниже у женщин, чем у мужчин; в частности, распространенность ИИ у мужчин на 33 % выше, чем у женщин [22, 23]; это выявляется у пациентов средних возрастных групп до 75-80 лет, но в молодом возрасте до 30 лет риск инсульта выше у женщин, а возраст старше 75-80 лет аналогичен при сравнении женщин и мужчин [24]. Тем не менее, возрастная структура населения (с большей продолжительностью жизни женщин относительно мужчин) приводит к более высокому абсолютному количеству инсультов у женщин в сравнении с мужчинами [22].

Частота коморбидной патологии увеличивается с возрастом [25]. Ранее было показано, что среди лиц в возрасте от 41 до 50 лет преобладают пациенты, имеющие 1 сопутствующее заболевание, а среди пациентов старше 71 года – лица с 4 сопутствующими заболеваниями и более [4]. Также выявляли, что уровень сопутствующей патологии выше среди женщин и среди лиц в возрастной группе старше 60 лет [6].

Цель настоящего исследования – выявить особенности социально-демографических характеристик и структуру коморбидных заболеваний у пациентов с инсультом, проживающих в Архангельской области.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование. Проанализированы результаты лечения 1655 пациентов, перенесших острый инсульт и выписанных из неврологического отделения РСЦ АОКБ с января 2017 по декабрь 2020 г., из них 989 мужчин и 666 женщин. Средняя продолжительность госпитализации составила $18,1 \pm 0,2$ койко-дня. Критерии включения пациентов в настоящее исследование: все пациенты с инсультом, выписанные из РСЦ АОКБ г. Архангельска с января 2017 по декабрь 2020 г. Критерии исключения: пациенты с диагнозом аневризматическая болезнь головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние.

Оценивали половозрастную структуру пациентов и их распределение в зависимости от типа инсульта, сопутствующих заболеваний.

На основе полученных данных была создана компьютерная база данных с возможностью статистического анализа. Методом сплошной одномоментной ретроспективной выборки обследовано 1655 человек. Математический и статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере под управлением ОС Windows 10 с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (США) и «Statistica 7.0» («StatSoft», США).

Проверка законов распределения значений количественных показателей выполнялась с использованием статистического критерия Колмогорова-Смирнова. Числовые характеристики записывали в виде: средняя арифметическая \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), также определяли 25-й и 75-й перцентили (Q_{25} , Q_{75}) и показатель медианы (Me).

Сравнение двух разных групп по количественному признаку при условии его подчинения нормальному закону распределения выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, при невыполнении нормального закона распределения – с использованием непараметрического критерия U-Манна-Уитни. Для оценки значимости различий количественных показателей в 3 и более группах при неподчинении нормальному закону распределения применяли непараметрический критерий Н-Краскела-Уоллиса с выполнением множественных сравнений рангов.

Выполняли непараметрический корреляционный анализ с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r_s) и Кендалла-тау (τ) и оценкой их достоверности, по силе и направленности корреляционной зависимости.

С целью анализа категориальных переменных и изучения частоты совместного появления наблюдений при различных градациях рассматриваемых показателей осуществляли построение таблиц кросстабуляции. Сравнение двух разных групп по качественным признакам проводилось с использованием статистического χ^2 -критерия. При оценке распространенности различных категорий переменных выполняли расчет доверительных интервалов для долей методом Вальда (при $25\% \leq P \leq 75\%$) и методом углового преобразования Фишера (при $P < 25\%$ и $P > 75\%$).

На проведение исследования получено положительное этическое заключение об одобрении пакета документов в рамках диссертационной работы «Совершенствование оказания помощи лицам пожилого и старческого возраста с когнитивными нарушениями после острых цереброваскулярных

Таблица 1
Половозрастная структура пациентов,
абс. (%)

Table 1
Age and gender structure of the patients,
abs. (%)

Пол	Младше 40 лет	41-49 лет	50-69 лет	70-79 лет	Старше 80 лет
Мужской (n = 989)	27 (2,73)	82 (8,29)*	691 (69,87)***	151 (15,27)***	38 (3,84)***
Женский (n = 666)	17 (2,55)	33 (4,95)*	328 (49,25)***	194 (29,58)***	94 (14,11)***
Оба пола (n = 1655)	44 (2,66)	115 (6,95)	1018 (61,51)	346 (20,91)	132 (7,97)

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ значимые различия между мужчинами и женщинами разных возрастных групп.

Note: * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ significant differences between males and females in different age groups.

заболеваний, проживающих в Арктическом регионе» (Локальный этический комитет СГМУ, г. заседание от 21.10.2022).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование: нет.

Результаты и обсуждение

Среди исследованных случаев статистически значимо было больше мужчин (59,8 %, 989 человек) относительно женщин (40,2 %, 666) ($p < 0,001$). Средний возраст пациентов составил $63,7 \pm 11,3$ лет; средний возраст мужчин $61,3 \pm 10,1$ лет, женщин – $67,3 \pm 12,1$ лет ($t = -10,92$, $df = 1653$, $p < 0,001$).

Распределение обследованных пациентов по возрастным категориям представлено в табл. 1. Наибольшую долю составляют пациенты в возрасте 59-69 лет (61,5 %, 1018 человек), наименьшую (2,7 %, 44 человека) – в возрасте младше 40 лет. Согласно результатам исследования в демографической структуре пациентов в возрастных группах 41-49 и 50-69 лет статистически значимо преобладали лица мужского пола; в возрасте старше 70 лет было больше женщин.

Распределение различных типов инсульта по классификации TOAST в разных возрастных группах представлена в табл. 2.

Атеротромботический и лакунарный варианты статистически значимо чаще встречались у мужчин в возрасте 50-69 лет (73,52 %, 508) относительно женщин (61,16 %, 200) ($p < 0,001$). Кардиоэмболический вариант чаще отмечен у женщин в этой же возрастной группе (18,04 %, 59) (у мужчин – в 11,43 %, 79) ($p < 0,001$). Криптогенный тип инсульта статистически значимо чаще был диагностирован у женщин

Таблица 2
Распределение пациентов по типу инсульта в разных возрастных группах, абс. (%)

Table 2
Distribution of patients by the type of stroke in different age groups, abs. (%)

Возрастная группа	атеротромб. + лакун.	к/эмбол.	криптог.	ВМГ	венозный
< 40 лет (n -44)	18 (40,91)	5 (11,36)	8 (18,18)	8 (18,18)	5 (11,36)*
41-49 лет (n -115)	79 (68,70)**	2 (1,74)	10 (8,70)	21 (18,26)	3 (2,61)
50-69 лет (n -1018)	708 (69,55)***	138 (13,56)	38 (3,73)	125 (12,28)	9 (0,88)
70-79 лет (n -346)	182 (52,75)	118 (34,20)	10 (2,90)	30 (8,70)	5 (1,45)
> 80 лет (n -132)	61 (46,21)	63 (47,73)**	0	7 (5,30)	1 (0,76)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ значимые различия между пациентами разных возрастных групп с конкретным типом инсульта.

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ significant differences between patients in different age groups with a specific type of stroke.

в возрастных группах 41-49 лет (21,21 %, 7) ($p = 0,003$), 50-69 лет (5,5 %, 18) ($p = 0,040$) и 70-79 лет (4,64 %, 9) ($p = 0,029$) (табл. 3).

Среди других типов инсульта значимых отличий по половозрастным характеристикам выявить не удалось.

При оценке количества сопутствующих заболеваний выявили, что у значительной части больных (63,5 %, 1051) было от 1 до 3-х сопутствующих заболеваний, у 33,7 % (557) – от 4 до 6 заболеваний и только у 1,4 % (23) лиц сопутствующие заболевания отсутствовали. При этом, среди пациентов с сопутствующими заболеваниями от 1 до 3-х в возрастной группе 50-69 лет преобладали мужчины (69,12 % (479) относительно 30,88 % (214), $p < 0,001$), а в группах старше 70 лет значимых различий между мужчинами и женщинами не обнаружено.

В общей выборке самостоятельно и в различных сочетаниях наиболее значима была тяжесть бремени АГ и ЦА (96,4 %, 1596 пациентов). Заболевания сердца представлены: ИБС с или без ФП в 54,9 % (909) случаев, осложнения течения сердечно-сосудистых заболеваний (ХСН) в 47,1 % (780) случаев, метаболические нарушения (сахарный диабет и ожирение) в 16,2 % (269) случаев, онкозаболевания и ХБП в 1,7 % (28) случаев. Женщины достоверно чаще страдали СД и ожирением (24,02 %, 160) в сравнении с мужчинами (11,02 %, 109) ($p < 0,001$), а также ХСН различной степени выраженности (52,40 %, 349) в сравнении с мужчинами (35,28 %, 431) ($p = 0,001$).

**Распределение по типам инсульта среди пациентов разного пола
в разных возрастных группах, абс. (%)**

Table 3

**Distribution by the type of stroke among patients of different genders
in different age groups, abs. (%)**

Пол	Возрастная группа	атеротромб.+лакун	к/эмбол.	криптог.	ВМГ	венозный
Женский	< 40 лет (n - 17)	8 (47,06)	2 (11,76)	3 (17,65)	1 (5,88)	3 (17,65)
	41-49 лет (n - 33)	20 (60,61)	1 (3,03)	7 (21,21)**	5 (15,15)	–
	50-69 лет (n - 328)	200 (61,16)***	59 (18,04)**	18 (5,50)*	46 (14,07)	4 (1,22)
	70-79 лет (n - 194)	96 (49,48)	70 (36,08)	9 (4,64)*	16 (8,25)	3 (1,55)
	> 80 лет (n - 94)	42 (44,68)	47 (50,00)	–	4 (4,26)	1 (1,06)
Мужской	< 40 лет (n - 27)	10 (37,04)	3 (11,11)	5 (18,52)	7 (25,93)	2 (7,41)
	41-49 лет (n - 82)	59 (71,95)	1 (1,22)	3 (3,66)**	16 (19,51)	3 (3,66)
	50-69 лет (n - 691)	508 (73,52)***	79 (11,43)**	20 (2,89)*	79 (11,43)	5 (0,72)
	70-79 лет (n - 151)	86 (56,95)	48 (31,79)	1 (0,66)*	14 (9,27)	2 (1,32)
	> 80 лет (n - 38)	19 (50,00)	16 (42,11)	–	3 (7,89)	–

Примечание: уровень значимости различий между мужчинами и женщинами разных возрастных групп
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ the level of significance of differences between males and females in different age groups.

Таблица 4

**Распределение сопутствующих заболеваний среди мужчин и женщин
разных возрастных групп, абс. (%)**

Table 4

**Distribution of concomitant diseases among men and women
of different age groups, abs. (%)**

Возраст	Пол	ИБС+ФП+ПИКС (n = 909)	АГ+ЦА (n = 1596)	СД+ож (n = 269)	ХСН (n = 780)	онко+ХБП (n = 28)
менее 40 лет	М (n - 27)	9 (33,33)	21 (77,78)*	4 (14,81)	6 (22,22)	–
	Ж (n - 17)	2 (11,76)	7 (41,18)*	1 (5,88)	2 (11,76)	–
41-49 лет	М (n - 82)	15 (18,29)	80 (97,56)	9 (10,98)	18 (21,95)	3 (3,66)
	Ж (n - 33)	7 (21,21)	30 (90,91)	8 (24,24)	11 (33,33)	1 (3,03)
50-69 лет	М (n - 691)	357 (51,66)	673 (97,40)	67 (9,70)***	296 (42,84)	10 (1,45)
	Ж (n - 328)	159 (48,62)	319 (97,55)	85 (25,99)***	154 (47,09)	5 (1,53)
70-79 лет	М (n - 151)	104 (68,87)	147 (97,35)	23 (15,23)*	87 (57,62)	4 (2,65)
	Ж (n - 194)	144 (73,85)	194 (99,49)	51 (26,15)*	111 (56,92)	3 (1,54)
старше 80 лет	М (n - 38)	32 (84,21)	33 (86,84)*	6 (15,79)	24 (63,16)	1 (2,63)
	Ж (n - 94)	80 (85,11)	92 (97,87)*	15 (15,96)	71 (75,53)	1 (1,06)

Примечание: уровень значимости различий между мужчинами и женщинами разных возрастных групп
* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Note: * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ the level of significance of differences between males and females in different age groups.

В зависимости от возрастной группы выявлено, что у мужчин младше 40 лет чаще встречались АГ и ЦА (77,78 %, 21 человек) относительно женщин – 41,18 %, (7) ($p = 0,018$). Но в возрасте старше 80 лет эти сопутствующие заболевания чаще встречались у женщин (97,87 %, 92 человека) относительно мужчин (86,84 %, 33 человека) ($p = 0,012$). СД и ожирение достоверно чаще отмечены у женщин в группе 50-69 лет (25,99 %, 85 человек) относительно мужчин (9,70 %, 67) ($p < 0,001$) и в группе 70-79 лет (26,15 %, 51) относительно 15,23 %, (23) ($p = 0,015$) (табл. 4).

Вклад каждого по отдельности сопутствующего заболевания в общий фон коморбида в разных возрастных группах продемонстрировал, что АГ достоверно чаще встречается у мужчин 41-49 лет (7,89 %, 78 человек относительно 4,5 %, 30) ($p = 0,006$). В возрастной группе 50-69 лет у женщин чаще выявлялся СД (12,31 %, 82 человека относительно 5,76 %, 57) ($p < 0,001$), а у мужчин – АГ (67,44 %, 667 человек относительно 47,45 %, 316) ($p < 0,001$), ИБС (32,86 %, 325 человек относительно 20,12 %, 134) ($p < 0,001$), ПИКС (9,91 %, 98 человек относительно 4,65 %, 31)

($p < 0,001$) и ХСН (29,93 %, 296 человек относительно 23,13 %, 154) ($p = 0,002$). В группе 70-79 лет вся сопутствующая патология, за исключением онкологии и ожирения (по которым не было достоверных различий), чаще зафиксирована у женщин. В возрасте 80 лет и старше АГ (13,66 %, 91 человек относительно 3,44 %, 34) ($p < 0,001$), ЦА (6,61 %, 44 человека относительно 0,71 %, 7) ($p < 0,001$), ИБС (10,51 %, 70 человек относительно 2,53 %, 25) ($p < 0,001$), СН (5,26 %, 35 человек относительно 1,01 %, 10) ($p < 0,001$), ФП (5,56 %, 37 человек относительно 1,52 %, 15) ($p < 0,001$), ХСН (10,66 %, 71 человек относительно 2,43 %, 24) ($p < 0,001$) достоверно чаще встречались у женщин. И суммарно во всей выборке среди всех возрастных групп у женщин достоверно чаще встречались СД (22,52 %, 150 человек относительно 9,60 %, 95) ($p < 0,001$), ФП (22,97 %, 153 человека относительно 12,84 %, 127) ($p < 0,001$), СН (24,92 %, 166 человек относительно 17,39 %, 172) ($p < 0,001$), ХСН (52,40 %, 349 человек относительно 43,58 %, 431) ($p = 0,001$) и ЦА (37,69 %, 251 человек относительно 32,86 %, 325) ($p = 0,043$) (табл. 5).

Таблица 5

Различия в частоте встречаемости сопутствующих заболеваний среди мужчин и женщин разных возрастных групп, абс. (%)

Table 5

Differences in the occurrence of concomitant diseases among men and women of different age groups, abs. (%)

Пол	Возрастная группа	АГ	СД	ФП	ЦА	ИБС	Онко-	ХСН	Ожир	ПИКС	СН
Жен.	младше 40 лет	6 (0,90)	–	1 (0,15)	2 (0,30)	1 (0,15)	–	2 (0,30)	1 (0,15)	2 (0,30)	–
	41-49 лет	30 (4,50)**	7 (1,05)	–	14 (2,10)	7 (1,05)	1 (0,15)	11 (1,65)	3 (0,45)	1 (0,15)	1 (0,15)
	50-69 лет	316 (47,45)***	82 (12,31)***	52 (7,81)	127 (19,07)	134 (20,12)***	5 (0,75)	154 (23,13)**	16 (2,40)	31 (4,65)***	69 (10,36)
	70-79 лет	192 (28,83)***	46 (6,91)***	63 (9,46)***	64 (9,61)***	124 (18,62)***	3 (0,45)	111 (16,67)***	8 (1,20)	32 (4,80)*	61 (9,16)***
	старше 80 лет	91 (13,66)***	15 (2,25)	37 (5,56)***	44 (6,61)***	70 (10,51)***	–	71 (10,66)***	1 (0,15)	12 (1,80)	35 (5,26)***
Итого		635 (95,34)	150 (22,52)***	153 (22,98)***	251 (37,69)*	336 (50,45)	9 (1,35)	349 (52,40)**	29 (4,35)	78 (11,7)	166 (24,92)***
Муж.	младше 40 лет	20 (2,02)	3 (0,30)	3 (0,30)	7 (0,71)	6 (0,61)	–	6 (0,60)	1 (0,10)	4 (0,40)	–
	41-49 лет	78 (7,89)**	6 (0,61)	–	34 (3,44)	13 (1,31)	3 (0,30)	18 (1,82)	3 (0,30)	3 (0,30)	4 (0,40)
	50-69 лет	667 (67,44)***	57 (5,76)***	75 (7,58)	230 (23,26)	325 (32,86)***	11 (1,11)	296 (29,93)**	15 (1,52)	98 (9,91)***	118 (11,93)
	70-79 лет	144 (14,56)***	22 (2,22)***	34 (3,44)***	47 (4,75)***	90 (9,10)***	4 (0,40)	87 (8,80)***	7 (0,71)	29 (2,93)*	40 (4,04)***
	старше 80 лет	34 (3,44)***	7 (0,71)	15 (1,52)***	7 (0,71)***	25 (2,53)***	1 (0,10)	24 (2,43)***	–	11 (1,11)	10 (1,01)***
Итого		943 (95,35)	95 (9,60)***	127 (12,84)***	325 (32,87)*	459 (46,41)	19 (1,91)	431 (43,58)**	26 (2,63)	145 (14,65)	172 (17,39)***

Примечание: уровень значимости различий между мужчинами и женщинами разных возрастных групп * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ the level of significance of differences between males and females in different age groups.

При комбинации групп сопутствующих заболеваний в 15,11 % (250) случаев сочетались ИБС, ПИКС, ФП и АГ, ЦА. В 10,09 % (166) случаев – АГ, атеросклероз и ХСН, в 4,47 % (73) случаев – АГ, ЦА и метаболические нарушения.

В отношении гендерных различий – у мужчин статистически значимо чаще обнаружено сочетание АГ и ИБС (7,48 %, 74 человека относительно 3,00 %, 20) ($p < 0,001$), АГ и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) (13,04 %, 129 человек относительно 8,71 %, 58) ($p = 0,012$), у женщин – чаще сочетание АГ и СД (2,55 %, 17 человек, относительно 1,21 %, 12) ($p = 0,042$), а также АГ, СД, ИБС и ХСН (0,9 %, 6 человек относительно 0,2 %, 2) ($p = 0,044$) (табл. 6).

Статистически значимо чаще коморбидные заболевания отсутствовали у мужчин в возрастной группе 41-49 лет (7,58 %, 6 человек) относительно 4,05 %, 1 человек у женщин ($p = 0,003$).

Что касается типа инсульта – статистически значимо чаще при внутримозговых кровоизлияниях (78,01 %, 149) ($p < 0,001$), атеротромботическом,

лакунарном (70,13 %, 735) ($p < 0,001$) и криптогенном вариантах (63,64 %, 42) ($p < 0,001$) у пациентов имели место от 1 до 3 сопутствующих заболеваний, а при кардиоэмболическом инсульте статистически значимо чаще отмечен высокий уровень встречаемости 4-6 сопутствующих заболеваний (60,12 %, 196) ($p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, в стационар с инсультом чаще поступали мужчины, и они преобладали в возрастной группе 50-69 лет. В этой же возрастной группе у мужчин в сравнении с женщинами чаще случались атеротромботические и лакунарные инсульты, а у женщин чаще кардиоэмболические. Во всех возрастных группах, кроме крайних, количество случаев криптогенных инсультов преобладало у женщин относительно мужчин. Проведенный анализ свидетельствует о наличии умеренной положительной корреляционной зависимости между возрастом пациента и количеством сопутствующих заболеваний. Почти у двух третей пациентов сосуществовало от 1 до 3 сопутствующих заболеваний, у чуть более трети – от 4 до 6. Наиболее часто встречающимся коморбидным заболеванием оказалась артериальная гипертензия, изолированно и в сочетании с другими заболеваниями, причем у мужчин она чаще сочеталась с церебральным атеросклерозом или ИБС, у женщин чаще выявлена комбинация АГ с сахарным диабетом и ХСН. Суммарно во всей выборке среди всех возрастных групп у женщин достоверно чаще встречались СД, ФП, стенокардия напряжения, ХСН и церебральный атеросклероз. В группах молодого и среднего возраста у мужчин АГ, ИБС, ПИКС и ХСН встречались чаще, чем у женщин. В группах старше 70 лет все сопутствующие заболевания с разной степенью достоверности чаще встречались у женщин.

Полученные данные указывают, что в клинической практике необходимо учитывать сочетание различных заболеваний у пациента с инсультом, что обеспечит пациент-ориентированный подход при назначении базисной терапии, осуществлении вторичной профилактики инсульта и проведении реабилитационных мероприятий. Также полученные результаты указывают на определенные половозрастные группы с различными сопутствующими заболеваниями, которые являются факторами риска инсульта, что должно быть учтено при проведении мероприятий первичной профилактики инсульта у пациентов этих половозрастных групп.

Литература/References

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1

Таблица 6

Частота одновременной встречаемости различных сочетаний сопутствующих заболеваний в общей выборке, среди мужчин и женщин, абс. (%)

Table 6

Frequency of simultaneous occurrence of various combinations of concomitant diseases in the general sample, among men and women, abs. (%)

Сочетание сопутствующих заболеваний	Общая выборка	Мужчины	Женщины	p
АГ+ЦА+ИБС+ХСН	37 (2,24)	19 (1,92)	18 (2,70)	0,193
АГ+ЦА	187 (11,30)	129 (13,04)	58 (8,71)	0,012*
АГ+ИБС	77 (4,65)	74 (7,48)	20 (3,00)	< 0,001***
АГ+ЦА+ХСН	62 (3,75)	42 (4,25)	20 (3,00)	0,189
АГ+ИБС+ХСН	78 (4,73)	51 (5,16)	27 (4,05)	0,341
АГ+ХСН	107 (6,47)	60 (6,07)	45 (6,76)	0,962
АГ+СД	29 (1,75)	12 (1,21)	17 (2,55)	0,042*
АГ+СД+ИБС+ХСН	8 (0,48)	2 (0,20)	6 (0,90)	0,044*
АГ+ФП	15 (0,91)	11 (1,11)	4 (0,60)	0,283
АГ+ФП+ИБС+ХСН	35 (2,11)	15 (1,52)	16 (2,40)	0,196
АГ+ИБС+ХСН+ПИКС	45 (2,72)	36 (3,64)	10 (1,50)	0,289

Примечание: уровень значимости различий между мужчинами и женщинами, * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

Note: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ the level of significance of differences between males and females in different age groups.

2. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. Росстат. М. 2019; 170. [Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection. Rosstat. M. 2019; 170 (In Russian)]
3. Танашян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. Москва: ООО АСТ 345, 2019. 376 с. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Cerebrovascular pathology and metabolic syndrome. Moscow: LLC AST 345, 2019. 376 p. (In Russian)] DOI: 0.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370. EDN SBMYLF
4. Костенко ЕВ, Полунин ВС, Полунина НВ. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта. *Лечебное дело*. 2017;(4):27-33. [Kostenko EV, Polunin VS, Polunina NV. The influence of concomitant morbidity on the characteristics of the rehabilitation process after a stroke. *General Medicine*. 2017;(4):27-33. (In Russian)]
5. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017;16(6):5-56. [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. All-Russian public organization Association of General Practitioners (Family Doctors). Section «Combined pathologies». *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2017;16(6):5-56. (In Russian)]
6. Драпкина ОМ, Шутов АМ, Ефремова ЕВ. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65-69 [Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis—synonyms or different concepts? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(2):65-69. (In Russian)] DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69
7. Чухловина МЛ, Зеленцов ДС. Особенности течения и исходы повторного инсульта. *Медицина: теория и практика*. 2021;6(2): 26-31. [Chukhlovina ML, Zelentsov DS. Features of the course and outcomes of recurrent stroke. *Medicine: theory and practice*. 2021;6(2): 26-31. (In Russian)] EDN YWQQWS
8. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022.215 с. Ссылка активна на 3.11.2023. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2022.215 p. Accessed November 3, 2023 (in Russian)] https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394565/
9. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2018;38(12):2129-2149. DOI: 10.1177/0271678X18800589
10. Золотовская ИА, Дупляков ДВ. Концептуальные аспекты лечения артериальной гипертензии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7;4(23):36-43. [Zolotovskaya IA, Duplyakov DV. Conceptual aspects of the treatment of arterial hypertension. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7;4(23):36-43. (In Russian)] EDN GDVRLR
11. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации. 2022.101 с. Ссылка активна на 3.11.2023. [Hemorrhagic stroke. Clinical recommendations. 2022.101 p. Accessed November 3, 2023 (in Russian)] <https://diseases.medelement.com/disease/геморрагический-инсульт-кп-рф-2022/17488>
12. Румянцева СА, Оганов РГ, Силина ЕВ, Ступин ВА, Болевич СБ, Орлова АС, Кабаева ЕН, Волик СА, Сохова ОН, Кубочкин АЮ. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):47-53. [Rumyantseva SA, Oganov RG, Silina EV, Stupin VA, Bolevich SB, Orlova AS, Kabaeva EN, Volik SA, Sokhova ON, Kubochkin AY. Cardiovascular pathology in acute stroke (some aspects of prevalence, prevention and therapy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):47-53. (In Russian)] DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53
13. Никешина НВ, Ефимова ЛП. Сердечно-сосудистая коморбидность у больных, госпитализированных с острым геморрагическим инсультом. В кн. материалы II Всероссийской научно-практической конференции Север России: стратегии и перспективы развития. Сургут, 2016,(4):45-47. [Nikeshina NV, Efimova LP. Cardiovascular comorbidity in patients hospitalized with acute hemorrhagic stroke. In: materials of the II All-Russian scientific and practical conference North of Russia: Strategies and Development Prospects, Surgut, 2016,(4):45-47. (In Russian)] EDN ZAJYER
14. Comorbidity in Stroke-Survivors: Prevalence and Associations with Functional Outcomes and Health. Peter Appelros, MD, PhD, Marie Matérne, SW, PhD, Gustav Jarl, CPO, PhD, Mialinn Arvidsson-Lindvall, RPT, PhD, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases Published*. 2021 DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2021.106000
15. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Vincent Thijs, Elif I Ekinici. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *Journal of Diabetes Investigation* 2019;10(3):780-792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102
16. Szlachetka W.A., Pana T.A., Tiamkao S. Allan B. Clark, Kannikar Kongbunkiat, Kittisak Sawanyawisuth, Joao H. Bettencourt-Silva, Narongrit Kasemap, Mamas A. Mamas, Phyo K. Myint Impact of diabetes on

complications, long term mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. *Global Heart*. 2020;15(1):2. DOI: 10.5334/gh.364. PMID: 32489775

17. Qian Wu, Chopp M, Chen J. A new role for miRNAs in ischemic stroke with comorbidities. *Experimental Neurology*. 2020 Sep;331:113382. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113382. Epub 2020, 16 июня. PMID: 32561412

18. Танашян ММ, Антонова КВ, Лагода ОВ, Шабалина АА. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):5-14 [Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Shabalina AA. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular pathology in diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(3):5-14. (In Russian)] DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.1. EDN CVCVOF

19. Чухловина МЛ, Алексеева ТМ, Ефремова ЕС. Этиологическая структура и коморбидность кардиоэмболического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27,1:110-116. [Chukhlovina ML, Alekseeva TM, Efremova ES. Etiological structure and comorbidity of cardioembolic stroke. *Arterial hypertension*. 2021;27,1:110-116. (In Russian)] DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-110-116

20. Xu M, Wang MM, Gao Y, Keep RF, Shi Y. The effect of age-related risk factors and comorbidities on white matter injury and repair after ischemic stroke. *Neurobiology of Disease*. 2019;(126):13-22. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.008

21. Candelario-Jalil E, Paul S. Impact of aging and comorbidities on ischemic stroke outcomes in preclinical animal models: A translational perspective. *Experimental Neurology*. 2021; (335):113494. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113494

22. Максимова МЮ, Сазонова ВЮ, Айрапетова АС. Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(3):11-19. [Maksimova MY, Sazonova VY, Airapetova AS. Gender characteristics of cerebrovascular accidents in different age groups. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(3):11-19. (in Russian)] DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2

23. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45-74 лет? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;

(15),1:32-42. [Maksimova MJ, Airapetova AS. Does gender influence the clinical characteristics of ischemic stroke in patients aged 45–74 years? *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(1):32-42. (In Russian)] EDN HEOQXU

24. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AYX, Pequeno P, Fang J, Laupacis A, Kapral MK. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*. 2021;52(2):447-451. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.032898

25. Navis A, Garcia-Santibanez R, Skliut M. Epidemiology and outcomes of ischemic stroke and transient ischemic attack in the adult and geriatric population. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(1):84–89. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.013

Сведения об авторах

Черных Екатерина Михайловна, аспирант кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, тел.+7(921)2459699; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Хасанова Нина Минувалиевна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; ст. научный сотрудник научно-исследовательского отдела реабилитации и восстановительной терапии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; тел. +7(911)5645611; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Карякин Алексей Андреевич, доцент, к.т.н., зав. кафедрой медицинской и биологической физики, Северный государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, тел.+7(981)5538293; e-mail: biophysica@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4458-8702>

Шепочкина Мария Сергеевна, ординатор кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, тел. +7(911)0656837; e-mail: MarkovaMaryyy98@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2675-2828>

Author information

Ekatерina M. Chernykh, graduate student of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University, Address: 51, Troitsky prospect, Arkhangelsk, Russian Federation 163000, Phone: +7(921)2459699; e-mail: raduga0302@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6523-7071>

Nina M. Khasanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University; Address: 51, Troitsky prospect, Arkhangelsk, Russian Federation 163000; Senior Researcher of the Research Department of Rehabilitation and Rehabilitation Therapy, Children's Scientific Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA of Russia; Address: 9, Professor Popov Str., St. Petersburg 197022, Phone: +7(911)5645611; e-mail: khasanovanina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0729-3726>

Aleksey A. Karyakin, Cand. Techn. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics, Northern State Medical University; Address: 51, Troitsky prospect, Arkhangelsk, Russian Federation 163000, Phone: +7(981)5538293; e-mail: biophysica@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-4458-8702>

Maria S. Shepochkina, resident of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University, Northern State Medical University; Address: 51, Troitsky prospect, Arkhangelsk, Russian Federation 163000, Phone: +7(911)0656837; e-mail: MarkovaMaryyy98@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2675-2828>

Дата поступления: 13.09.2023

Дата рецензирования: 24.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 13 September 2023

Revision Received 24 October 2023

Accepted 30 November 2023

© МАЛЯРЧИКОВ А. В., ЕМЕЛЬЯНОВ А. С., РОМАНЮК С. В.

УДК 616-092

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1

А. В. Малярчиков, А. С. Емельянов, С. В. Романюк

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu и установить его вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материал и методы. Обследовано 100 больных пневмонией. Из них 45 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 53 [37; 65] года. Мужчины составляли 48 %, а женщины – 52 %. Больные тяжелой пневмонией были поделены на 2 группы: 1-я группа – с оценкой по шкале SOFA <2 баллов, 2-я группа – SOFA ≥2 баллов. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена TLR3 проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряженности, если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчет отношения шансов (ОШ; Odds Ratio), с 95 %-ми доверительными интервалами (ДИ) по генетическим моделям (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной).

Результаты. Выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с пневмонией, согласно кодоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,438 (0,236–0,812) ($p=0,013$)), доминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,453 (0,255–0,805) ($p=0,011$)) и сверхдоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,503 (0,279–0,906) ($p=0,032$)) генетическим моделям. При этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 возрастает риск органной дисфункции (2-я группа (SOFA ≥2)) при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования (ОШ (95 % ДИ) 9,200 (1,004 – 84,262) ($p=0,042$)).

Заключение. Тяжелое течение пневмонии при гриппе А/Н1N1 сопровождается высокой частотой развития органной дисфункции. При исследовании полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu выявлено, что присутствие аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией, при этом носительство аллеля -412Leu сопровождалось увеличением риска развития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: TLR3, грипп А/Н1N1; пневмония; органная дисфункция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Малярчиков АВ, Емельянов АС, Романюк СВ. Генетический полиморфизм TOLL-подобного рецептора-3 у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Genetic polymorphism of TOLL-like receptor-3 in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza

A. V. Malyarchikov, A. S. Emelyanov, S. V. Romanyuk

Chita state medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research. To reveal the occurrence rate of the Phe412Leu TLR3 gene polymorphism and to establish its contribution to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia with A/H1N1 influenza.

Material and methods. A total of 100 patients with pneumonia were examined. Of these, 45 patients with severe pneumonia, 55 with non-severe pneumonia. The age of the patients was 53 [37; 65] years. Men made up 48 % and women 52 % of the sample. Patients with severe pneumonia were divided into 2 groups: group 1 – with SOFA <2 points, group 2 – SOFA ≥2 points. Determination of SNP genes was carried out via PCR using standard kits by “Lytech” (Moscow). Amplification of the TLR3 gene fragments was carried out in a thermal cycler (Bis-M111 model, Bis-N LLC, Novosibirsk). Genomic DNA isolated from whole blood leukocytes using the “DNA express blood” reagent was subjected to analysis, then the amplification reaction was carried out. The detection of amplification product was performed in a 3 % agarose gel. Comparison of genotype frequencies in groups was performed using the χ^2 test with Yates’ correction for continuity using a contingency table; if the expected events in one of the cells were less than 5, Fisher’s exact test was used. To assess the association of genotypes with the severity of the disease, the odds ratio (OR) was calculated with 95 % confidence intervals (CI) according to genetic models (codominant, dominant, recessive and overdominant).

Results. An association of TLR3 Phe412Leu gene genotypes with pneumonia has been revealed, according to codominant (OR (95 % CI) 0.438 (0.236–0.812) ($p=0.013$)), dominant (OR (95 % CI) 0.453 (0.255–0.805) ($p=0.011$)) and overdominant (OR (95 % CI) 0.503 (0.279–0.906) ($p=0.032$)) genetic models. At the same time, in patients with severe pneumonia against the background of A/H1N1 influenza, the risk of organ dysfunction increases (Group 2 (SOFA ≥2)) when carrying the -412Leu allele, according to the recessive inheritance model (OR (95 % CI) 9.200 (1.004–84.262) ($p=0.042$)).

Conclusion. The severe course of pneumonia in influenza A/H1N1 is accompanied by a high incidence of organ dysfunction. The study of the Phe412Leu polymorphism of the TLR3 gene revealed that the presence of the -412Leu allele was more often registered in patients with mild and severe pneumonia, while the carriage of the -412Leu allele was accompanied by an increased risk of developing organ failure, which probably requires further study.

Key words: TLR3, influenza A (H1N1); pneumonia; organ failure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Malyarchikov AV, Emelyanov AS, Romanyuk SV. Genetic polymorphism of TOLL-like receptor-3 in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-50-55

Введение

Как известно, одной из причин высокой летальности в отделениях интенсивной терапии остается органная недостаточность различного генеза [1]. В ряде случаев полиорганная недостаточность является следствием развития у данной категории пациентов, так называемого, системного воспаления, как правило, представляющего собой двухфазный патофизиологический процесс от провоспалительного периода до фазы иммуносупрессии [2, 3].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучена роль отдельных молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе генерации ответных реакций на повреждение или инфекцию, являющихся эволюционно древними и играющими роль в работе иммунитета, как врожденного, так и адаптивного [3, 4]. Выявлены структуры и установлен их вклад в реализацию иммунных реакций, в частности, идентифицированы, так называемые, образы патогенности, представляющие собой белковые молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMPs) или инфекцией (PAMPs) [3, 4]. Одновременно установлены рецепторы, распознающие молекулярные образы – PRRs, взаимодействующие с лигандами (DAMPs, PAMPs) и инициирующие сигналинг, направленный на реализацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Из множества семейств паттерн-распознающих рецепторов достаточно хорошо изученными выступают рецепторы Toll, среди которых присутствуют как поверхностно расположенные, так и внутриклеточные [5]. Кроме того, нормальное функционирование рецепторов связано с носительством однонуклеотидных полиморфизмов, часто приводящих к изменению исполняемой функции рецептора и ассоциированным с развитием инфекционных заболеваний и вносящих вклад в патогенез системного воспалительного ответа [4, 5].

Так, являясь внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором (PRR) – TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК, инициируя иммунный ответ при различных вирусных заболеваниях [6]. Сигнальный комплекс двухцепочечная РНК (дцРНК)-TLR3, состоящий из одной дцРНК и двух молекул TLR3, создается, когда TLR3 связывается с дцРНК. TLR3 – ген, кодирующий одноименный белок из 904 аминокислот, отвечающий за распознавание дцРНК инфекционных агентов – промежуточного продукта репликации вируса в клеточных эндосомах. TLR3 начинает нисходящую передачу сигнала и индуцирует создание противовирусного белка (AVP). Этот ген расположен на хромосоме человека 4q35.1 и имеет пять экзонов [6]. На сегодняшний день активно исследуются различные варианты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), представляющих собой точечную замену нуклеотида, которая может

происходить в интронах (некодирующих областях) или экзонах [6]. В этом смысле полиморфизм TLR3 rs3775291 представляет собой несинонимическую мутацию (замена цитозина на тимин, C> T) миссенс-типа в экзоне 4, приводящую к изменению кодона аминокислот с лейцина (Leu) на фенилаланин (Phe) по остатку 412, и его присутствие приводит к гипоактивности рецептора TLR3 [6]. Продемонстрирована ассоциация полиморфизма TLR3 Phe412Leu с течением респираторных инфекций [6], выявлена связь носительства полиморфизма с тяжелым течением коронавирусной инфекции Covid-19 [7]. Показано, что среди вариантов TLR3 функциональный полиморфизм TLR3 Phe412Leu (rs3775291) снижает экспрессию TLR3 на поверхности клеток. Кроме того, полиморфизм также приводит к плохому распознаванию дцРНК SARS-CoV-2 во время репликации и связан с восприимчивостью и смертностью от SARS-CoV-2 [7]. Представляет интерес изучение носительства полиморфизма TLR3 Phe412Leu у больных гриппом A/H1N1 в зависимости от тяжести заболевания.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu и установить его вклад в развитие органной недостаточности у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1.

Материал и методы

Обследовано 100 больных пневмонией, находившихся на стационарном лечении с подтвержденным положительным результатом ПЦР-анализа на грипп A/H1N1, в период подъема заболеваемости гриппом в 2019 году. В исследуемую группу вошли 45 больных тяжелой пневмонией и 55 больных нетяжелой пневмонией. Контрольная группа была сформирована из 94-х здоровых доноров. Медианный возраст пациентов составил 53 [37; 65] года. Критериями исключения являлись: сахарный диабет, индекс массы тела >30, гемодинамическая нестабильность, злокачественные новообразования, ВИЧ, гепатит, туберкулез. С целью оценки тяжести пневмоний использовали диагностические шкалы SMART-COP, CURB/CRB-65, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (диагноз «тяжелая» пневмония может быть выставлен при наличии трех «малых» критериев или одного «большого»). Для оценки органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией использовались шкалы qSOFA и шкала SOFA.

Пациенты с тяжелой пневмонией были поделены на 2 группы, в зависимости от наличия признаков органной дисфункции: 1 группа – с оценкой по шкале SOFA < 2 баллов, 2 группа – SOFA ≥ 2 баллов. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов

Таблица 1
Распределение частот генотипов SNP TLR3 Phe412Leu в группе контроля

Table 1
Distribution of Phe412Leu SNP TLR3 genotype frequencies in the control group

Генотип	Контроль (n – 94)	HWE	χ^2	p
Phe/Phe	0,585	0,547	2,21	0,152
Phe/Leu	0,308	0,385		
Leu/Leu	0,107	0,068		

Примечание: HWE – равновесие Харди-Вайнберга.
 Note: HWE – Hardy-Weinberg equilibrium.

НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена TLR3 проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 и онлайн-калькуляторов (<https://medstatistic.ru/calculators.html>, SNPStats). Распределение генотипов оценивали на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение частот генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с использованием таблицы сопряженности, если ожидаемых явлений в одной из ячеек было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов с тяжестью заболевания производили расчет

Таблица 2
Распределение частот генотипов SNP TLR3 Phe412Leu у больных пневмонией

Table 2
Distribution of frequencies of SNP TLR3 Phe412Leu genotypes in patients with pneumonia

Генотип	Больные пневмонией при гриппе А/Н1N1 (n – 100)	HWE	χ^2	p
Phe/Phe	0,390	0,391	0,07	0,961
Phe/Leu	0,470	0,469		
Leu/Leu	0,014	0,141		

Примечание: HWE – равновесие Харди-Вайнберга
 Note: HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

отношения шансов (ОШ; Odds Ratio), с 95 %-ми доверительными интервалами (ДИ) по генетическим моделям (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной).

Результаты и обсуждение

Проведено исследование частоты встречаемости полиморфизмов гена TLR3 Phe412Leu в исследуемой и контрольной группах. В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые сочетания генотипов в гомо- и гетерозиготном состоянии вне отклонения от эквilibriumа Харди-Вайнберга (табл.1, 2).

Нами не установлены различия в распределении частот генотипов гена TLR3 Phe412Leu у больных тяжелой и нетяжелой пневмонией относительно контрольной группы (табл. 3). При этом, носительство аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой ($p=0,044$) и тяжелой пневмонией ($p=0,038$) (табл. 3).

Таблица 3
Распределение генотипов полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu в исследуемых группах

Distribution of genotypes of the TLR3 gene polymorphism Phe412Leu in the study groups

Генотипы Аллели	Группы			Критерий χ^2 с поправкой Йейтса/точный критерий Фишера		
	Контроль (n-94)	Больные нетяжелой пневмонией (n-55)	Больные тяжелой пневмонией (n-45)	p_1	p_2	p_3
Phe/Phe	55 (58,5 %)	21 (38,2 %)	18 (40 %)	0,050	0,124	0,872
Phe/Leu	29 (30,8 %)	27 (49 %)	20 (44,4 %)			
Leu/Leu	10 (10,7 %)	7 (12,8 %)	7 (15,6 %)			
-412Phe	139 (0,739)	69 (0,627)	56 (0,622)	0,044	0,038	0,942
-412Leu	49 (0,261)	41 (0,373)	34 (0,378)			

Примечание: p_1 – статистическая значимость между группой больных нетяжелой пневмонией и группой контроля; p_2 – статистическая значимость между группой больных тяжелой пневмонией и группой контроля; p_3 – статистическая значимость между группой больных нетяжелой и тяжелой пневмонией.

Note: p_1 – statistical differences (non-severe pneumonia/control group); p_2 – statistical differences (severe pneumonia/control group); p_3 – statistical differences (non-severe pneumonia/severe pneumonia).

При анализе распределения частот генотипов у больных пневмонией и группой контроля выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с заболеванием, согласно кодоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,438 (0,236–0,812) ($p=0,013$)), доминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,453 (0,255–0,805) ($p=0,011$)) и сверхдоминантной (ОШ (95 % ДИ) 0,503 (0,279–0,906) ($p=0,032$)) генетическим моделям (табл. 4).

При этом, у больных тяжелой пневмонией возрастает риск органной дисфункции (2 группа (SOFA \geq 2)) при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования (ОШ (95 % ДИ) 9,200 (1,004–84,262) ($p=0,042$)) (табл. 5).

В основе многих критических состояний часто лежит системное воспаление. Как правило, системный воспалительный ответ имеет двухфазный характер,

Таблица 5

Генетические модели ассоциации генотипов гена TLR3 Phe412Leu с риском развития органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией при группе A/H1N1

Table 5

Genetic models of the association of TLR3 Phe412Leu genotypes with the risk of developing organ dysfunction in severe pneumonia patients with influenza A/H1N1

Генотип	1-я группа SOFA<2 (n-24)	2-я группа SOFA \geq 2 (n-21)	ОШ (95 % ДИ)	p
Кодоминантная				
Phe/Phe	12 (50 %)	6 (28,6 %)	1,00	0,688 0,057
Phe/Leu	11 (45,8 %)	9 (42,8 %)	1,636 (0,438–6,112)	
Leu/Leu	1 (4,2 %)	6 (28,6 %)	12,000 (1,164–123,689)	
Доминантная				
Phe/Phe	12 (50 %)	6 (28,6 %)	1,00	0,247
Phe/Leu - Leu/Leu	12 (50 %)	15 (71,4 %)	2,500 (0,724–8,636)	
Рецессивная				
Phe/Phe - Phe/Leu	23 (95,8 %)	15 (71,4 %)	1,00	0,042
Leu/Leu	1 (4,2 %)	6 (28,6 %)	9,200 (1,004–84,262)	
Сверхдоминантная				
Phe/Phe - Leu/Leu	13 (54,1 %)	12 (57,2 %)	1,00	0,921
Phe/Leu	11 (45,9 %)	9 (42,8 %)	0,886 (0,272–2,884)	

Примечание: p – статистическая значимость.

Note: p – statistical significance.

Таблица 4

Ассоциации генотипов гена TLR3 Phe412Leu с риском развития пневмонии при группе A/H1N1, согласно генетическим моделям

Table 4

Associations of TLR3 gene Phe412Leu genotypes with the risk of developing pneumonia in influenza A/H1N1, according to genetic models

Генотип	Больные пневмонией (n-100)	Контроль (n-94)	ОШ (95 % ДИ)	p
Кодоминантная				
Phe/Phe	39 (39 %)	55 (58,5 %)	1,00	0,013 0,212
Phe/Leu	47 (47 %)	29 (30,8 %)	0,438 (0,236–0,812)	
Leu/Leu	14 (14 %)	10 (10,7 %)	0,506 (0,204–1,257)	
Доминантная				
Phe/Phe	39 (39 %)	55 (58,5 %)	1,00	0,011
Phe/Leu - Leu/Leu	61 (61 %)	39 (41,5 %)	0,453 (0,255–0,805)	
Рецессивная				
Phe/Phe - Phe/Leu	86 (86 %)	84 (89,3 %)	1,00	0,623
Leu/Leu	14 (14 %)	10 (10,7 %)	0,731 (0,308–1,738)	
Сверхдоминантная				
Phe/Phe - Leu/Leu	53 (53 %)	65 (69,1 %)	1,00	0,032
Phe/Leu	47 (47 %)	29 (30,9 %)	0,503 (0,279–0,906)	

Примечание: p – статистическая значимость.

Note: p – statistical significance.

от гипертворспалительной фазы до стадии иммуносупрессии [2, 3]. Инициация иммунного ответа происходит за счёт активации многочисленного репертуара паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в частности толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors (TLRs)). Одним из достаточно хорошо изученных представителей семейства TLRs, выступает TLR3 [4, 5].

Являясь внутриклеточным PRR – TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК (дцРНК, dsRNA), иницируя иммунный ответ при различных вирусных заболеваниях [4, 5]. При связывании дцРНК с TLR3 он димеризуется и рекрутирует TRIF (адаптерный белок, содержащий домен TIR, индуцирующий интерферон- β), который, в свою очередь, рекрутирует TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором TNF). Нисходящие сигнальные каскады приводят к транскрипции интерферона 1 типа и активируют NF- κ B (ядерный транскрипционный фактор κ B), чтобы иницировать продукцию цитокинов [8]. TRIF для нижестоящей передачи сигналов IFN типа I является общим для TLR3 и полипептида 1 бокса DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) (DDX1), а также факторов DDX21 и DHX36 цитозольных рецепторов DExD/H-боксы-геликазы дцРНК (dsRNA), участвующих в ряде клеточных процессов, включающих изменение вторичной структуры РНК, таких как инициация трансляции, ядерный и митохондриальный сплайсинг, а также сборка рибосом и сплайсосом [8]. Единственным рецептором TLR, который использует исключительно TRIF для запуска высвобождения IFN- β , является TLR3. Сигнальный путь, опосредованный TLR3, можно разделить на TRIF-зависимый путь ядерного транскрипционного фактора- κ B (NF- κ B) и TRIF-зависимый путь регуляторного фактора IFN 3/7 (IRF3/7) на основе различных последующих продуктов, которые активирует TRIF (адаптерный белок, содержащий домен TIR, индуцирующий интерферон- β). Например, IRF3 индуцирует экспрессию интерферонов типа I, чтобы опосредовать противовирусные эффекты путем активации других генов, таких как гены MxA (белок 1 устойчивости к миксовирусам). Кроме того, передача сигналов TLR3 также активирует белки фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), p38-митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK), и N-концевую киназу c-Jun (JNK), сигнальные пути которых консервативны и регулируют транскрипцию генов, активацию и пролиферацию T – клеток, апоптоз и другие процессы [6].

При исследовании встречаемости полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu нами установлено, что

носительство аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией относительно контрольной группы. При этом выявлена ассоциация генотипов гена TLR3 Phe412Leu с пневмонией при гриппе А/Н1N1, согласно кодоминантной, доминантной и сверхдоминантной генетическим моделям. Кроме того, у больных тяжелой пневмонией возрастает риск органной дисфункции при носительстве аллеля -412Leu, согласно рецессивной модели наследования. Это, вероятно, может быть связано с изменением функционирования TLR3, что способствует изменению иммунного противовирусного ответа и более тяжелому течению заболевания.

В настоящее время ведется активная работа по изучению вклада TLR3 в патогенез как инфекционных [6,10,12], так и неинфекционных заболеваний [5]. Получены данные о роли TLR3 в патогенезе так называемого цитокинового шторма при инфицировании SARS-CoV-2 [10]. Продемонстрирован вклад TLR3 в развитии гиперкоагуляции, как компоненте органной дисфункции при COVID-19 [9]. В данном исследовании продемонстрирована связь полиморфизма TLR3 Phe412Leu с тяжелым течением COVID-19 [7]. При этом данные относительно роли TLR3 в патогенезе тяжелого течения гриппа носят неоднозначный характер, так показана связь полиморфизма TLR3 с риском развития пневмонии на фоне заболевания гриппом А/Н1N1 [11,12], в данном исследовании продемонстрирован вклад TLR3 в патогенез гриппа А/Н5N1, но не инфекции А/Н1N1 [13], по-видимому, точную роль TLR3 в патогенезе гриппа у людей еще предстоит определить.

Вероятно, что вовлекаемые в реализацию иммунного ответа у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 Toll-рецепторы не только реализуют сигналинг посредством взаимодействия с PAMP и DAMP, но и вовлекаются в регулирование функции многих эффекторных клеток [14, 15]. При этом наличие полиморфных локусов в генах, кодирующих Toll – рецепторы, может приводить к некорректному их функционированию, что будет вносить вклад в дисрегуляцию иммунного ответа и может способствовать прогрессированию системного воспаления и развитию органной дисфункции.

Заключение

При исследовании полиморфизма гена TLR3 Phe412Leu выявлено, что присутствие аллеля -412Leu чаще зарегистрировано у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией, при этом носительство аллеля -412Leu сопровождалось увеличением риска развития органной недостаточности, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Григорьев ЕВ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Кудрявцев АН, Радивилко АС. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(2):48–57. [Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Kudryavtsev AN, Radivilko AS. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2019;(2):48–57. (In Russian)]
2. Гусев ЕЮ, Зотова НВ, Черешнев ВА. «Сепсис-3»: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2021;(4):649–662. [Gusev EYu, Zotova NV, Chereshev VA. Sepsis-3: new edition – old problems. analysis from the perspective of general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2021;(4):649–662. (In Russian)]
3. Гусев ЕЮ, Зотова НВ, Журавлева ЮА, Черешнев ВА. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. 2020;(1):7–48. [Gusev EY, Zotova NV, Zhuravleva YA, Chereshev VA. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;(1):7–48. (In Russian)]
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;(4):123–129. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123–129. (In Russian)]
5. Barreto G, Manninen M, Eklund K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2020;9(4):65. DOI: 10.3390/biology9040065
6. Silva MJA, Silva CS, da Silva Vieira MC, Dos Santos PAS, Frota CC, Lima KVB, Lima LNGC. The Relationship Between TLR3 rs3775291 Polymorphism and Infectious Diseases: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1311. DOI: 10.3390/genes14071311
7. Croci S, Venneri MA, Mantovani S, Fallerini C, Benetti E, Picchiotti N, Campolo F, Imperatore F, Palmieri M, Daga S, Gabbi C, Montagnani F, Beligni G, Farias TDJ, Carriero ML, Di Sarno L, Alaverdian D, Aslaksen S, Cubellis MV, Spiga O, Baldassarri M, Fava F, Norman PJ, Frullanti E, Isidori AM, Amoroso A, Mari F, Furini S, Mondelli MU, Chiariello M, Renieri A, Meloni I. The Polymorphism L412F in TLR3 Inhibits Autophagy and is a Marker of Severe COVID-19 in Males. 2022;18(7):1662–1672. DOI:10.1080/15548627.2021.1995152
8. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *Journal of Virology*. 2012;86(6):2900–2910. DOI: 10.1128/JVI.05738-11
9. Biswas I, Khan GA. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors. *Journal of inflammation research*. 2020;(13):823–828. DOI: 10.2147/JIR.S271768
10. Manik M, Singh RK. Role of Toll-Like Receptors in Modulation of Cytokine Storm Signaling in SARS-CoV-2-induced COVID-19. *Journal of medical virology*. 2022;94(3):869–877. DOI: 10.1002/jmv.27405
11. Esposito S, Molteni CG, Giliani S, Mazza C, Scala A, Tagliaferri L, Pelucchi C, Fossali E, Plebani A, Principi N. Toll-Like Receptor 3 Gene Polymorphisms and Severity of Pandemic A/H1N1/2009 Influenza in Otherwise Healthy Children. *Virology journal*. 2012;(9):270. DOI:10.1186/1743-422X-9-270
12. Choudhary ML, Chaudhary U, Salve M, Shinde P, Padbidri V, Sangle SA, Salvi S, Bavdekar AR, D'costa P, Alagarasu K. Functional Single-Nucleotide Polymorphisms in the MBL2 and TLR3 Genes Influence Disease Severity in Influenza A (H1N1)pdm09 Virus-Infected Patients from Maharashtra, India. *Viral Immunology*. 2022;35(4):303–309. DOI: 10.1089/vim.2021.0179
13. Leung YHC, Nicholls JM, Ho CK, Sia SF, Mok CKP, Valkenburg SA, Cheung P, Hui KPY, Chan RWY, Guan Y, Akira S, Peiris JSM. Highly Pathogenic Avian Influenza A H5N1 and Pandemic H1N1 Virus Infections Have Different Phenotypes in Toll-Like Receptor 3 Knockout Mice. *The Journal of General Virology*. 2014;95(9):1870–1879. DOI:10.1099/vir.0.066258-0
14. Gu Y, Han X. Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(9):3329. DOI:10.3390/ijms21093329
15. Won Y, Yang JI, Park S, Chun JS. Lipopolysaccharide Binding Protein and CD14, Cofactors of Toll-like Receptors, Are Essential for Low-Grade Inflammation-Induced Exacerbation of Cartilage Damage in Mouse Models of Posttraumatic Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatology*. 2021;73(8):1451–1460. DOI: 10.1002/art.41679

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Емельянов Артур Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: artur1926@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6846-1565>

Романюк Светлана Владимировна, к. м. н., заведующая лабораторией молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: romanyuks2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1348-5495>

Author information

Andrey V. Malyarchikov, Cand. Med. Sc., Associate professor, Head of the Department of Simulation and Training Education, Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Artur S. Emelyanov, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Department of Normal Physiology, Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: artur1926@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6846-1565>

Svetlana V. Romanyuk, Cand. Med. Sc., Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine Chita state medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, 672000, Russian Federation; Phone: +7(3022)354324; e-mail: romanyuks2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1348-5495>

Дата поступления: 24.08.2023

Дата рецензирования: 11.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 24 August 2023

Revision Received 11 November 2023

Accepted 30 November 2023

© ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю., АВЕРЬЯНОВ А. Б.

УДК 616.248-056.3:575.174.015.3

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-56-60

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов SOCS5 и EGFR у пациентов с аллергической бронхиальной астмой

И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, А. Б. Аверьянов

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Исследование частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs6737848 гена супрессора цитокиновых сигналов (SOCS5) и rs2227983 гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у лиц с аллергической бронхиальной астмой, а также оценка взаимосвязи изучаемых полиморфизмов и бронхиальной астмы.

Материал и методы. В исследование включены 179 пациентов с аллергической бронхиальной астмой (АБА) и 217 человек контрольной группы. Лица контрольной группы не имели АБА, были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой. Больным АБА проводились стандартный набор лабораторных и инструментальных методов обследования и ДНК-типирование. У всех пациентов и лиц контрольной группы проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 и rs2227983 гена EGFR с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среди лиц с АБА, в том числе среди женщин, статистически значимо преобладал генотип CC и аллель C rs6737848 гена SOCS5 в сравнении с группой контроля. Риск развития АБА, оцененный по ОШ, у носителей генотипа CC гена SOCS5 оказался в 2,1 раза выше (95 % ДИ 1,266-3,490; $p < 0,05$), чем у носителей генотипов CG и GG. Установлено статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа AG гена EGFR в группе больных с АБА (48,6 %) в сравнении с контрольной группой (36,9 %); $p < 0,05$). Также отмечено, что данный генотип гена EGFR статистически значимо чаще встречался у женщин с АБА при сравнении с контрольной группой (53,4 % относительно 32,7 %, $p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования позволили оценить связь ОНП rs6737848 гена SOCS5 и rs2227983 гена EGFR с АБА. Генотипы CC rs6737848 гена SOCS5 и AG ОНП rs2227983 гена EGFR повышает риск развития АБА.

Ключевые слова: аллергическая бронхиальная астма, ген SOCS5, ген EGFR, генетический полиморфизм, генетическая предрасположенность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Черкашина ИИ, Никулина СЮ, Аверьянов АБ. Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов SOCS5 и EGFR у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):56-60. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-56-60

Associations between single nucleotide polymorphisms of the SOCS 5 and EGFR genes in patients with allergic bronchial asthma

I. I. Cherkashina, S. Yu. Nikulina, A. B. Averyanov

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To study the frequencies of genotypes and alleles of polymorphisms rs6737848 of the cytokine signalling suppressor gene (SOCS5) and rs2227983 of the epidermal growth factor receptor gene (EGFR) within individuals with allergic bronchial asthma (ABA), as well as an assessment of the relationship between the studied polymorphisms and bronchial asthma.

Material and methods. The study included 179 patients with ABA and 217 individuals in the control group. The control group consisted of people without ABA, comparable with the main group by the gender and age. Patients with ABA underwent standard laboratory and instrumental examinations, as well as DNA typing. Molecular-genetic analysis of the rs6737848 polymorphism of the SOCS5 gene and rs2227983 of the EGFR gene was conducted using the polymerase chain reaction method.

Results. Among individuals with ABA, including women, the CC genotype and C allele of rs6737848 of the SOCS5 gene were significantly more prevalent compared to the control group. The risk of developing ABA, evaluated by odds ratio (OR), was 2.1 times higher (95 % CI 1.266-3.490, $p < 0.05$) in carriers of the CC genotype of the SOCS5 gene compared to carriers of the CG and GG genotypes. A significant predominance of individuals with the heterozygous AG genotype of the EGFR gene was found in the ABA group (48.6 %) compared to the control group (36.9 %, $p < 0.05$). It has also been noted that this genotype of the EGFR gene was more frequently observed in women with ABA compared to the control group (53.4 % versus 32.7 %, $p < 0.05$).

Conclusion. The results of the study have made it possible to assess the association of the polymorphism rs6737848 of the SOCS5 gene and rs2227983 of the EGFR gene with ABA. The CC rs6737848 SNP of the SOCS5 gene and AG rs2227983 genotype of the EGFR gene increase the risk of developing ABA.

Key words: allergic bronchial asthma, SOCS5 gene, EGFR gene, genetic polymorphism, genetic predisposition.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Cherkashina II, Nikulina SYu, Averyanov AB. Associations between single nucleotide polymorphisms of the SOCS 5 and EGFR genes in patients with allergic bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):56-60. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-56-60

Введение

Одним из приоритетных научных направлений в пульмонологии является изучение молекулярно-генетических основ бронхиальной астмы (БА). Многочисленные исследования последних десятилетий посвящены поиску генов предрасположенности к БА. Показан вклад в развитие астмы многочисленных генов, расположенных на разных хромосомах [1, 2, 3, 4, 5]. Однако, несмотря на такое огромное количество научных работ, полного понимания роли полиморфных вариантов генов в патогенезе этого сложного мультифакториального заболевания нет. Значение многих генов в развитии БА требует уточнения. Поэтому проблема прогнозирования риска развития БА остается практически нерешенной [1]. Поиск новых генов, участвующих в патогенезе астмы, остается актуальным.

При поиске однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с повышенным риском развития БА, было обнаружено, что гены, такие как ген супрессора цитокиновых сигналов 5-го типа (SOCS5) и ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), являются относительно мало изученными. Ген SOCS5 кодирует белок SOCS5. Система SOCS белков (супрессоры цитокиновой сигнализации) регулирует различные сигнальные системы. В ряде исследований было показано, что в развитии БА наиболее важную роль играют белки SOCS1, SOCS3 и SOCS5. Они участвуют в дифференцировке Th-клеток, регулируя баланс между Th1 и Th2 [6]. При этом SOCS5 играет роль специфического негативного регулятора дифференцировки Th2 [6]. Для БА характерно снижение уровня экспрессии мРНК SOCS5 [6].

В доступной нам литературе имеются сведения только об одном исследовании, проведенном в России, показавшее статистически значимую связь между наличием однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs6737848 гена SOCS5 и атопической БА [7]. Риск развития БА имел повышенный генотип CC полиморфизм rs6737848 SOCS5 (ОШ=2,9, ДИ: 1,38-6,17, $p=0,004$).

Ген EGFR кодирует функциональную деятельность специфического белка, обладающего тирозинкиназной активностью – рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB-1).

В настоящее время известно, что EGFR регулирует многочисленные процессы в клетке посредством путей сигнальной трансдукции, опосредуемых тирозинкиназой, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживаемость, апоптоз и др. [8].

Acciani TH. с соавт. (2016) определили важную роль передачи сигналов EGFR, особенно в эпителиальных клетках, в развитии гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей у мышей с БА [9].

Связь гена EGFR с предрасположенностью к астме показана в ряде работ [9, 10, 11]. Следует отметить, что исследований по оценке влияния ОНП rs2227983 гена EGFR на развитие БА в Российской Федерации мы не нашли.

Цель данного исследования заключается в исследовании частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена супрессора цитокиновых сигналов (SOCS5) и rs2227983 гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у лиц с аллергической БА (АБА), а также в оценке взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами и АБА.

Материал и методы

Нами было проанализировано 179 пациентов, включая 118 женщин и 61 мужчину, страдающих АБА. Все пациенты обследованы в условиях пульмонологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» и поликлиники № 3 Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России г. Красноярск. Контрольная группа состояла из 217 человек, включая 110 женщин и 107 мужчин, которые не имели диагноза АБА. Средний возраст пациентов с АБА составил $37,4 \pm 14,2$ лет, а для контрольной группы средний возраст был $30,0 \pm 9,1$ лет.

Все участники исследования проходили комплексное обследование, включая общеклинические и лабораторные анализы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мокроты, аллергологическое обследование), инструментальные исследования (рентгенография грудной клетки, ЭКГ, спирография с бронходилатационным тестом).

У всех обследуемых лиц получено предварительное добровольное согласие на участие в исследовании. У всех участников, которые согласились принять участие в исследовании, были взяты образцы венозной крови. Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался стандартный фенол-хлороформный метод [12]. Определение ОНП генов проводилось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), а разделение продуктов амплификации выполнялось методом горизонтального электрофореза, с последующей оценкой электрофореграмм.

Для статистического анализа полученных данных использовалось программное обеспечение Statistica для Windows 7,0. Для оценки статистической значимости различий между группами был применен критерий χ^2 . В случаях, где ожидаемые значения признака в таблицах «2×2» составляли 5 или менее, использовался точный критерий Фишера. Для оценки риска развития АБА рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 в группах

Table 1

Frequencies of genotypes and alleles of rs6737848 of the SOCS5 gene in the groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p	
	АБА (n=179)	Контрольная группа (n=217)		
CC	84,9 (152)	72,8 (158)	p<0,05	p=0,013
CG	14,0 (25)	25,8 (56)	p<0,05	
GG	1,1 (2)	1,4 (3)	p>0,05	
C	91,9 (329)	85,7 (372)		p<0,005
G	8,1 (29)	14,3 (62)		
CC	84,9 (152)	72,8 (158)	p<0,05	p=0,004
CG+GG	15,1 (27)	27,2 (59)	p<0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	2,102; 1,266-3,490			
CC+CG	98,9 (177)	98,6 (214)	p>0,05	p>0,05
GG	1,1 (2)	1,4 (3)	p>0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,241; 0,205-7,507			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .

Note: p – the level of significance upon comparison of distribution of the genotypes with the parameters of the control group according to the χ^2 test.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ генотипов полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 показал статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа CC среди больных АБА в сравнении с контрольной группой (84,9 % и 72,8 % соответственно; табл. 1).

Риск развития АБА, оцененный через отношение шансов (ОШ), оказался в 2,1 раза выше у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипов CG и GG гена SOCS5 (95 % ДИ 1,266-3,490, p=0,013; табл. 1). Исследование частот аллелей гена SOCS5 определило статистически значимое преобладание аллеля C данного гена среди больных АБА (91,9 %) по сравнению с контрольной группой (85,7 %) (табл. 1).

Изучение распределения генотипов и аллелей гена SOCS5 в зависимости от пола показало значимые различия только среди женщин в сравниваемых группах. У женщин с АБА преобладал генотип CC rs6737848 гена SOCS5 в сравнении с группой контроля (83,9 % и 67,3 % соответственно; табл. 2).

Следует отметить, что частота аллеля C гена SOCS5 среди женщин с АБА также статистически значимо преобладала по сравнению с группой контроля (91,5 % и 83,2 %; p<0,05). Риск развития АБА значительно повышен у женщин с генотипом CC полиморфного варианта rs6737848 гена SOCS5,

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 у женщин в группах

Table 2

Frequencies of genotypes and alleles of rs6737848 of the SOCS5 gene in women in the groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p	
	АБА (n=118)	Контрольная группа (n=110)		
CC	83,9 (99)	67,3 (74)	p<0,05	p=0,012
CG	15,3 (18)	31,8 (35)	p<0,05	
GG	0,8 (1)	0,9 (1)	p>0,05	
C	91,5 (216)	83,2 (183)		p<0,05
G	8,5 (20)	16,8 (37)		
CC	83,9 (99)	67,3 (74)	p<0,05	p=0,003
CG+GG	16,1 (19)	32,7 (36)	p<0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	2,535; 1,347-4,770			
CC+CG	99,2 (117)	99,1 (109)	p>0,05	p=0,960
GG	0,8 (1)	0,9 (1)	p>0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,073; 0,066-17,372			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .

Note: p – the level of significance upon comparison of distribution of the genotypes with the parameters of the control group according to the χ^2 test.

чем у женщин с генотипами CG и GG (95 % ДИ 1,347-4,770; p=0,012; табл. 2).

При изучении генотипов полиморфизма ОНП rs6737848 гена EGFR установлено, что в группе больных АБА частота носительства гетерозиготного генотипа AG была выше по сравнению с контрольной группой и составила у больных АБА 48,6 %, в контроле – 36,9 % (p=0,036) (табл. 3).

Частота гетерозиготного генотипа AG полиморфизма rs6737848 гена EGFR в группе женщин с АБА была выше, чем у лиц контрольной группы и различия достигали статистического уровня значимости (53,4 % относительно 32,7 %, p=0,003) (табл. 4).

Кроме того, аллель A в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена EGFR был статистически значимо более часто встречающимся у женщин с АБА (57,6 %) по сравнению с женщинами из контрольной группы (44,5 %) (ОШ = 1,693; 95 % ДИ = 1,002-2,860; p=0,048; табл. 4).

По результатам генетического исследования были выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей по полиморфизмам rs6737848 гена SOCS5 и rs2227983 гена EGFR между группой больных АБА и лицами контрольной группы. В проведенном исследовании обнаружено статистически значимое преобладание генотипа

Таблица 3
Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR в группах

Table 3
Frequencies of genotypes and alleles of rs2227983 of the EGFR gene in the groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p	
	АБА (n = 179)	Контрольная группа (n=217)		
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	p>0,05	p=0,036
AG	48,6 (87)	36,9 (80)	p<0,05	
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	p>0,05	
A	29,3 (105)	27,65 (120)	p >0,05	p=0,111
G	70,7 (253)	72,35 (314)	p >0,05	
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	p>0,05	
AG+GG	95,0 (170)	90,8 (197)	p>0,05	p=0,135
ОШ; 95%-ный ДИ	0,521; 0,231-1,176			
AA+AG	53,6 (96)	46,1 (100)	p>0,05	
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	p>0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,353; 0,910-2,013			

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .

Note: p – the level of significance upon comparison of distribution of the genotypes with the parameters of the control group according to the χ^2 test.

СС и аллеля С среди пациентов с АБА по сравнению с контрольной группой, включая это различие среди женщин. Учитывая полученные данные, носительство генотипа СС и аллеля С гена SOCS5 можно рассматривать предиктором развития АБА. Результаты нашего исследования совпадают с результатами И.В. Салтыковой, М.Б. Фрейдина, Е.Ю. Брагиной с соавт. (2013) [7], которыми впервые в России показана связь между полиморфным вариантом rs6737848 гена SOCS5 и БА и высказано мнение о том, что этот ген вовлечен в регуляцию иммунного ответа при БА.

По результатам исследования полиморфизма rs2227983 гена EGFR установлено, что у лиц, являющихся носителями генотипа AG, значительно повышен риск развития АБА. Эти результаты подтверждают важный вклад полиморфизма rs2227983 гена EGFR в развитие АБА.

Заключение

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизмов rs6737848 гена SOCS5 и rs2227983 гена EGFR в развитие АБА. Генетическими факторами риска АБА можно рассматривать генотип СС и аллель С гена SOCS5 и генотип AG rs2227983 гена EGFR.

Конфликт интересов отсутствует.

Таблица 4
Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR у женщин в группах

Table 4
Frequencies of genotypes and alleles of rs2227983 of the EGFR gene in women in the groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p	
	АБА (n=118)	Контрольная группа (n=110)		
AA	4,2(5)	11,8(13)	p <0,05	p=0,003
AG	53,4(63)	32,7(36)	p <0,05	
GG	42,4(50)	55,5(61)	p <0,05	
A	30,9(73)	28,2(62)	p >0,05	p=0,034
G	69,1(163)	71,8(158)	p >0,05	
AA	4,2(5)	11,8(13)	p<0,05	
AG+GG	95,8(113)	88,2(97)	p<0,05	p=0,048
ОШ; 95%-ный ДИ	0,330; 0,114-0,959			
AA+AG	57,6(68)	44,5(49)	p<0,05	
GG	42,4(50)	55,5(61)	p<0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,693; 1,002-2,860			

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .

Note: p – the level of significance upon comparison of distribution of the genotypes with the parameters of the control group according to the χ^2 test.

Литература/References

- Испаева ЖБ, Бекмагамбетова РБ. Гены и роль генетических факторов, участвующих в развитии бронхиальной астмы (Обзор литературы). *Вестник КАЗНМУ*. 2021;(2):33-43. [Ispaeva JB, Bekmagambetova RB. Genes and the role of genetic factors involved in the development of bronchial asthma (Literature review). *Bulletin Of KAZNMU*. 2021;(2):33-43. (In Russian)] DOI: 10.53065/kaznm.2021.51.56.005. DOI: 10.53065/kaznm.2021.51.56.005
- Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(6):509–522. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4
- Haider S, Simpson A, Custovic A. Genetics of Asthma and Allergic Diseases. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2022;(268):313-329. DOI: 10.1007/164_2021_484
- Silva MJ, Santana MBR, Tosta BR, Espinheira RP, Alcantara-Neves NM, Barreto ML, Figueiredo CA, Costa RDS. Variants in the IL17 pathway genes are associated with atopic asthma and atopy makers in a South American population. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2019; 29(15):28. DOI: 10.1186/s13223-019-0340-7

5. Gaudillo J, Rodriguez JJR, Nazareno A, Baltazar LR, Vilela J, Bulalacao R, Domingo M, Albia J. Machine learning approach to single nucleotide polymorphism-based asthma prediction. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0225574. DOI: 10.1371/journal.pone.0225574

6. Kedzierski L, Tan AEQ, Foo IGH, Nicholson SE, Fazakerley JK. Suppressor of Cytokine Signalling 5 (SOCS5) Modulates Inflammatory Responses during Alphavirus Infection. *Viruses*. 2022;14(11):2476. DOI: 10.3390/v14112476

7. Салтыкова ИВ, Фрейдin МБ, Брагина ЕЮ, Огородова ЛМ, Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; (7):53-56. [Saltykova IV, Freidin MB, Bragina Elu, Ogorodova LM, Puzyrev VP. Assotsiatsiia polimorfizma rs6737848 gena SOCS5 s bronkhial'noi astmoi. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2013;(7):53-56 (In Russian)] DOI: 10.15690/vram.n.v68i7.713

8. Zanetti-Domingues LC, Bonner SE, Iyer RS, Martin-Fernandez ML, Huber V. Cooperation and Interplay between EGFR Signalling and Extracellular Vesicle Biogenesis in Cancer. *Cells*. 2020;9(12):2639. DOI: 10.3390/cells9122639

9. Acciani TH, Suzuki T, Trapnell BC, Le Cras TD. Epidermal growth factor receptor signalling regulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by airway epithelial cells and established allergic airway disease. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(2):317-28. DOI: 10.1111/cea.12612

10. Yuan L, Liu H, Du X, Yao Y, Qin L, Xia Z, Zhou K, Wu X, Yuan Y, Qing B, Xiang Y, Qu X, Qin X, Yang M, Liu C. Airway epithelial ITGB4 deficiency induces airway remodeling in a mouse model. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(2):431-446.e16. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.032

11. Семерник ОЕ, Лебеденко АА, Шкурят ТП, Машкина ЕВ, Дрейзина ТК. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2020;30(1):17-22. [Semernik OE, Lebedenko AA, Shkurat TP, Mashkina EV, Dreyzina TK. The role of mutations in the genes of metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Pulmonology*. 2020;30(1):17-22. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22

12. Sowersby DS, Lewis LK. SURE gel electrophoresis: A method for improved detection and purification of dilute nucleic acid samples. *Analytical Biochemistry*. 2023;684:115373. DOI: 10.1016/j.ab.2023.115373

Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. 8(902)9917429; e-mail: Cherkashina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3825-3946>

Никулина Светлана Юрьевна, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. 89082125379; e-mail: nicoulina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>

Аверьянов Анатолий Борисович, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(913)5129846; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Author information

Irina I. Cherkashina, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka Street, Building 1; Phone: +7(902)9917429; e-mail: Cherkashina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3825-3946>

Svetlana Yu. Nikulina, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka Street, Building 1; Phone: +7(908)2125379; e-mail: nicoulina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>

Anatoly B. Averyanov, Assistant, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka Street, Building 1; Phone: +7(913)5129846; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Дата поступления: 02.09.2023
Дата рецензирования: 15.11.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 02 September 2023
Revision Received 15 November 2023
Accepted 30 November 2023

© ВОЕВОДА М. И., КОРНЕЕВА Е. В.

УДК 616.01/-099

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-61-68

Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра

М. И. Воевода¹, Е. В. Корнеева²¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск 630117, Российская Федерация² Сургутский государственный университет, Сургут 628412, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности распространения метаболического синдрома и его компонентов в популяции молодых мужчин и женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра.

Материал и методы. Проведено одномоментное, одноцентровое исследование «случай-контроль» 863 некоренных и коренных лиц молодого возраста, проживающих в городе и селе, с признаками метаболического синдрома.

Результаты. Частота метаболического синдрома среди лиц молодого возраста ХМАО-Югры среди мужчин составила 31,1 % и среди женщин – 44,0 %. Самыми распространенными компонентами метаболического синдрома у обследованных молодых людей установлены гипертриглицеридемия (68,1 %), гиперхолестеринемия (46,1 %), гиперхолестеринемия липопротеидов низкой плотности (48,9 %). Были выявлены высокие прямые корреляционные связи между окружностью талии и уровнем общего холестерина, уровнем триглицеридов (у мужчин $r=0,802$, $r=0,773$ и у женщин ($r=0,938$ и $r=0,951$). Артериальная гипертензия распространена у коренных сельских мужчин (53,3 %).

Заключение. Метаболический портрет лиц молодого возраста с МС представлен преимущественным сочетанием абдоминального ожирения и дислипидемии, в частности гипертриглицеридемией. Высокая частота метаболических нарушений, формирующих МС, определяет необходимость комплексно обследовать молодых людей для своевременного выявления лиц с повышенным риском и проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и связанных с ними осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, гипертриглицеридемия, гипергликемия, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Воевода МИ, Корнеева ЕВ., Метаболический синдром у лиц молодого возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):61-68. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-61-68

Metabolic syndrome in young subjects residing in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra

M. I. Voevoda¹, E. V. Korneeva²¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk 630117, Russian Federation² Surgut State University, Surgut 628412, Russian Federation

The aim of the research. To study the peculiarities of the spread of metabolic syndrome (MS) and its components in the population of young men and women living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra.

Material and methods. A cross-sectional single-center case-control study of 863 non-indigenous and indigenous young subjects living in urban and rural areas with signs of metabolic syndrome was conducted.

Results. The occurrence of metabolic syndrome among young people of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra was 31.1 % among men and 44.0 % among women. The most common components of the metabolic syndrome in the examined young people were hypertriglyceridemia (68.1 %), hypercholesterolemia (46.1 %) and low-density lipoprotein hypercholesterolemia (48.9 %). High direct correlations were found between waist circumference and the level of total cholesterol, triglycerides in males ($r=0.802$ $r=0.773$) and in females ($r=0.938$ and $r=0.951$). Arterial hypertension is common in indigenous males residing in the rural areas (53.3 %).

Conclusion. The metabolic picture of young subjects with MS is represented by a predominant combination of abdominal obesity and dyslipidemia, hypertriglyceridemia in particular. The high occurrence of metabolic disorders that form MS determines the need for comprehensive examination of young people in order to timely identify subjects at increased risk and carry out preventive measures aimed at reducing the development of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and related complications.

Key words: metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, arterial hypertension.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Voevoda MI, Korneeva EV. Metabolic syndrome in young subjects residing in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):61-68. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-61-68

Введение

Метаболический синдром (МС) по-прежнему остается одной из актуальных проблем на фоне роста сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета, являющихся причиной высокой

смертности населения. Распространенность клинических вариантов МС определяется возрастом, половой и этнической принадлежностью [1] и продолжает в настоящее время расти [2].

«Климатотехногенный стресс» на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югра), приравненного к территории Крайнего Севера, негативно влияет на компенсаторные резервы организма человека, способствуя росту заболеваемости и смертности [3, 4]. Смена у большинства аборигенов кочевого образа жизни на оседлый и, соответственно, изменение структуры питания привели к развитию несвойственных для ханты и манси ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД). Так частота сердечно-сосудистых заболеваний у коренных жителей за десятилетний период увеличилась на 37,4 %, из них с АГ – в 1,9 раза, с нарушениями мозгового кровообращения – в 1,7 раз, с ИБС – на 39,6 % [5].

Цель: изучить особенности распространения метаболического синдрома и его компонентов в популяции молодых мужчин и женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра.

Материал и методы

Исследование «случай-контроль» проведено в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Базами формирования групп определены БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1», БУ ХМАО-Югры «Федоровская городская больница» и ее филиал в деревне Русскинская. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, перед началом исследования все участники подписали информированное согласие.

За период 2015-2020 гг. по результатам диспансерного наблюдения 2354 молодых людей в возрасте 18-44 лет сформирована выборка из 344 пациентов с проявлениями МС. В группу сравнения (519 человек) вошли молодые люди без проявлений МС. В зависимости от пола и места постоянного проживания определены группы, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Группы обследованных лиц молодого возраста

Table 1

Groups of the surveyed young subjects

Группы	Мужчины n = 283			Женщины n = 580		
	Всего n	МС (+) n (%)	МС (-) n (%)	Всего n	МС (+) n (%)	МС (-) n (%)
Некоренные городские	101	33 (32,7 %)	68 (67,3 %)	138	58 (42,0 %)	80 (58,0 %)
Некоренные сельские	106	40 (37,7 %)	66 (62,3 %)	238	106 (44,5 %)	132 (55,5 %)
Коренные сельские	76	15 (19,7 %)	61 (80,3 %)	204	92 (45,1 %)	112 (54,9 %)

Критерии включения: мужчины и женщины, длительно проживающие в условиях, приравненных к Крайнему Северу (ХМАО-Югра) в возрасте 18-44 года. Критерии исключения: пациенты с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, беременные женщины. Коренные городские мужчины в исследовании не принимали участие.

Было проведено: опрос, осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии (ОТ), измерение АД, лабораторное исследование. Для оценки степени ожирения использовали индекс массы тела (ИМТ) по G. Vrey (1978): ИМТ = Масса тела (кг) / рост человека (м), возведенный в квадрат. Измерение и оценка АД были проведены согласно Рекомендациям Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [6]. Для проведения лабораторного исследования осуществлялся забор крови из локтевой вены обследованных лиц натощак. Биохимический анализ крови включал в себя определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы сыворотки крови натощак. Исследование липидов и глюкозы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 (производитель Beckman Coulter, США) с использованием коммерческих наборов Beckman Coulter (США). При концентрации ТГ менее 4,5 ммоль/л для расчета ХС-ЛНП применялась формула Уильяма Фридевальда: ХС-ЛНП = ОХС - (ХС-ЛВП + ТГ / 2,2), ммоль/л. Перерасчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови (ГПН) осуществляли по формуле: ГПН (ммоль/л) = - 0,137 + 1,047 × глюкоза сыворотки (ммоль/л). Гормональное исследование включало определение уровня базального инсулина в сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем (Architest INS Reagent Kit, Abbott Park, Illinois, США) на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i2000SR (США). Референсные значения уровня инсулина – 2,6-24,9 мкЕд/мл. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) был использован индекс НОМА-IR (Homeostasis Model of Assessment Resistance Index): НОМА-IR = инсулин базальный (мкЕд/мл) × глюкозу базальную (ммоль/л)/22,5). В норме индекс НОМА-IR равен 1-2, пограничные значения составляют 2-4 (в норме не превышает 2,77) [7]. Согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, основным признаком МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и два дополнительных критерия [8].

К дополнительным признакам МС относятся артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.), повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ХС-ЛВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС-ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л) [8].

Статистический анализ материалов исследования проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Колмогорова-Смирнова). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (М), стандартных отклонений (SD), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При сравнении средних

величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При описании номинальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. Процентные доли сравнивали в четырехпольной таблице с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей в группе пациентов и в группе сравнения применялся показатель отношения шансов (ОШ). Для оценки связи между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), который интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0.

При анализе зависимости независимых переменных была использована линейная регрессия,

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика обследованных мужчин, Me \pm SD (25 %; 75 %)

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of the examined males, Me \pm SD (25 %; 75 %)

Параметры	Некоренное городское население, n = 101		p	Некоренное сельское население, n = 106		p	Коренное сельское население, n = 76		p
	МС (+) n = 33	МС (-) n = 68		МС (+) n = 40	МС (-) n = 66		МС (+) n = 15	МС (-) n = 61	
Возраст, лет	38 \pm 4 (37; 42)	38 \pm 6 (35; 42)	0,082	37 \pm 6 (33; 42)	40 \pm 6 (35; 42)	0,065	33 \pm 7 (26; 39)	32 \pm 6 (18; 40)	0,662
Масса тела, кг	93,0 \pm 7,9 (84,0; 95,0)	78,3 \pm 9,4 (71,5; 83,9)	0,241	93,8 \pm 6,6 (86,3; 96,8)	76,3 \pm 7,1 (69,0; 79,8)	0,222	91,2 \pm 5,2 (84,0; 94,1)	77,3 \pm 9,1 (56,0; 100,0)	0,459
ИМТ, кг/м ²	34,11 \pm 3,11 (31,05; 37,54)	28,4 \pm 3,9 (25,1; 33,0)	0,161	35,00 \pm 2,55 (32,68; 36,66)	27,43 \pm 2,91 (24,81; 30,13)	0,160	34,15 \pm 2,51 (32,03; 35,25)	29,43 \pm 3,55 (20,07; 38,28)	0,413
ОТ, см	98,0 \pm 6,1 (95,5; 100,0)	94,0 \pm 9,6 (90,5; 97,5)	< 0,001	99,5 \pm 8,3 (97,3; 108,8)	94,5 \pm 15,5 (92,3; 100,0)	0,001	98,0 \pm 1,9 (97,0; 99,0)	92,6 \pm 10,0 (68,0; 128,0)	< 0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,30 \pm 0,67 (2,90; 3,80)	2,95 \pm 0,60 (2,53; 3,30)	< 0,001	3,50 \pm 0,39 (3,20; 3,80)	2,90 \pm 0,45 (2,60; 3,00)	< 0,001	3,40 \pm 0,83 (3,10; 3,90)	3,07 \pm 0,61 (2,75; 3,40)	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,90 \pm 0,49 (5,20; 6,00)	5,20 \pm 0,53 (4,80; 5,28)	0,089	5,90 \pm 0,44 (5,43; 6,08)	5,05 \pm 0,48 (4,80; 5,20)	0,066	5,80 \pm 0,34 (5,20; 5,90)	5,19 \pm 0,52 (4,85; 5,60)	0,004
ТГ, ммоль/л	3,00 \pm 0,70 (2,40; 3,30)	1,60 \pm 0,47 (1,4; 2,3)	0,200	3,00 \pm 0,60 (2,50; 3,50)	1,60 \pm 0,50 (1,30; 2,00)	0,242	2,90 \pm 0,40 (2,40; 3,10)	1,90 \pm 0,70 (1,00; 3,80)	0,446
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,30 \pm 0,50 (1,10; 1,70)	1,60 \pm 0,40 (1,3; 1,7)	< 0,001	1,70 \pm 0,60 (1,20; 2,00)	1,60 \pm 0,50 (1,20; 1,80)	< 0,001	1,90 \pm 0,30 (1,70; 2,20)	1,50 \pm 0,40 (0,60; 2,60)	< 0,001
ГПН, ммоль/л	6,88 \pm 2,09 (5,31; 8,45)	4,99 \pm 1,42 (4,37; 6,12)	0,200	5,94 \pm 1,56 (4,89; 6,85)	5,78 \pm 1,74 (4,99; 6,54)	0,471	5,20 \pm 1,34 (4,89; 6,88)	5,30 \pm 1,09 (3,21; 10,65)	0,001
САД, мм рт. ст.	117,0 \pm 11,1 (110,0; 125,5)	110,0 \pm 10,7 (110,0; 124,8)	0,200	117,5 \pm 11,6 (119,0; 125,8)	115,0 \pm 10,5 (110,0; 121,0)	< 0,001	120,0 \pm 9,1 (115,0; 126,0)	115,0 \pm 8,9 (90,0; 138,0)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	70,0 \pm 8,2 (70,0; 80,0)	75,0 \pm 16,3 (70,0; 85,0)	0,200	75,0 \pm 7,9 (70,0; 78,8)	70,0 \pm 9,4 (70,0; 75,0)	< 0,001	85,0 \pm 8,0 (75,0; 90,0)	74,5 \pm 8,4 (60,0; 110,0)	< 0,001
Инсулин базальный, мкЕд/мл	23,76 \pm 4,83 (18,00; 24,41)	19,37 \pm 6,98 (15,06; 24,26)	0,200	21,80 \pm 4,55 (18,00; 25,52)	20,74 \pm 5,98 (15,84; 23,65)	0,197	21,74 \pm 6,76 (18,00; 27,65)	18,00 \pm 3,01 (15,84; 22,18)	0,899
НОМА-IR	6,78 \pm 2,83 (4,56; 8,76)	3,90 \pm 2,01 (3,00; 6,16)	0,200	5,75 \pm 2,14 (4,05; 6,74)	4,66 \pm 1,38 (3,72; 6,29)	0,571	4,57 \pm 2,23 (4,02; 8,48)	4,12 \pm 0,57 (3,52; 4,78)	0,884

представленная на рис. 1 и 2. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель Найджелкерка. С помощью метода анализа ROC-кривых определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для нахождения точки, соответствующей оптимальной разнице между долей истинно положительных результатов (чувствительностью теста) и долей ложноположительных результатов, был использован индекс Юдена.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц молодого возраста представлена в табл. 2 (мужчины) и табл. 3 (женщины).

Частота МС среди лиц молодого возраста ХМАО-Югры (среди мужчин 31,1 % и женщин 44,0 %) оказалась сходной при сопоставлении с российскими и зарубежными источниками о распространенности МС и колебалась в зависимости от половой и этнической

принадлежности [9, 10, 11]. Измененный в сторону урбанизации образ жизни коренных народов Севера повлиял на распространенность МС и его компонентов [12, 13]. Среди обследованных коренных сельских жителей (ханты) МС установлен у 37,9 % человек, из них у 19,7 % мужчин и у 45,1 % женщин.

При анализе углеводного обмена у всех обследованных молодых людей выявлено 260 случаев гипергликемии (ГГ) (30,1 %), при этом в группе сравнения – у 112 человек (21,6 %), среди всех пациентов с МС – у 148 (43,0 %) человек. Гиперинсулинемия наблюдалась у 153 человек (17,7 %). В группах пациентов с МС – 77 человек (22,4 %) и в группах сравнения – 76 человек (14,6 %). При оценке распределения частоты нарушений углеводного обмена по половой принадлежности не было обнаружено значимых отличий. Среди всех обследованных мужчин гипергликемия была выявлена у 94 человек (33,2 %) и гиперинсулинемия – у 59 человек (20,9 %). Из них среди мужчин с МС 42 человека (42,7 %) наблюдались с гипергликемией (ОШ 2,511 95 % ДИ 1,485 – 4,245, $p < 0,001$) и 29 мужчин с гиперинсулинемией (14,9 %) (ОШ 2,703 95 % ДИ 1,498 – 4,880, $p = 0,002$). В группе сравнения гипергликемия и гиперинсулинемия выявлены у 26,7 % и 15,4 % человек, соответственно. Среди

Таблица 3

Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин, $Me \pm SD$ (25% ; 75 %)

Table 3

Clinical and laboratory characteristics of the examined females, $Me \pm SD$ (25 %; 75 %)

Параметры	Некоренное городское население, n = 138		p	Некоренное сельское население, n = 238		p	Коренное сельское население, n = 204		p
	МС (+) n = 58	МС (-) n = 80		МС (+) n = 106	МС (-) n = 132		МС (+) n = 92	МС (-) n = 112	
Возраст, лет	37 ± 6 (32; 41)	38 ± 6 (32; 42)	0,001	38 ± 6 (31; 42)	37 ± 6 (33; 41)	< 0,001	37 ± 7 (31; 41)	38 ± 6 (33; 43)	< 0,001
Масса тела, кг	89,3 ± 7,0 (84,8; 94,2)	76,0 ± 9,9 (69,6; 85,5)	0,004	89,0 ± 7,6 (83,6; 95,1)	74,3 ± 10,7 (68,5; 80,8)	0,001	84,0 ± 8,0 (79,8; 92,6)	74,4 ± 10,7 (68,0; 80,0)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	33,7 ± 2,6 (32,3; 35,3)	29,0 ± 3,8 (27,2; 32,0)	0,988	33,5 ± 2,8 (31,8; 36,0)	28,2 ± 4,0 (26,1; 30,9)	0,675	32,2 ± 2,8 (31,1; 34,4)	28,7 ± 3,3 (27,2; 31,0)	0,667
ОТ, см	95,5 ± 8,6 (92,0; 98,3)	87,0 ± 12,1 (82,0; 94,0)	< 0,001	95,5 ± 9,7 (90,0; 101,3)	87,5 ± 11,4 (80,0; 93,8)	< 0,001	92,0 ± 9,4 (88,0; 98,0)	87,0 ± 10,4 (82,0; 94,0)	< 0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,50 ± 0,56 (2,90; 3,80)	2,90 ± 0,55 (2,70; 3,30)	< 0,001	3,40 ± 0,61 (2,90; 3,80)	2,90 ± 0,65 (2,60; 3,40)	< 0,001	3,20 ± 0,68 (2,80; 3,80)	2,90 ± 0,59 (2,50; 3,30)	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,75 ± 0,45 (5,30; 5,90)	5,10 ± 0,50 (4,80; 5,60)	< 0,001	5,70 ± 0,50 (5,20; 6,00)	5,00 ± 0,57 (4,80; 5,60)	< 0,001	5,25 ± 0,51 (5,13; 5,90)	5,00 ± 0,56 (4,80; 5,70)	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,80 ± 0,59 (2,40; 3,10)	1,50 ± 0,77 (1,13; 2,45)	< 0,001	2,80 ± 0,66 (2,30; 3,30)	1,50 ± 0,76 (1,20; 2,18)	< 0,001	2,40 ± 0,46 (2,00; 2,90)	1,40 ± 0,75 (1,20; 2,10)	< 0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,38 ± 0,46 (1,10; 1,60)	1,70 ± 0,50 (1,50; 2,00)	< 0,001	1,60 ± 0,46 (1,30; 1,80)	1,59 ± 0,42 (1,30; 1,80)	< 0,001	1,59 ± 0,46 (1,30; 1,80)	1,62 ± 0,44 (1,30; 1,90)	< 0,001
ГПН, ммоль/л	5,31 ± 1,99 (4,65; 7,09)	4,99 ± 1,65 (4,29; 5,94)	0,001	6,04 ± 2,28 (5,10; 7,48)	5,15 ± 1,43 (4,58; 6,04)	< 0,001	5,41 ± 2,23 (4,89; 7,09)	5,20 ± 1,97 (4,47; 6,04)	< 0,001
САД, мм рт. ст.	120,0 ± 13,5 (110,0; 132,0)	110,0 ± 8,6 (106,0; 120,0)	< 0,001	120,0 ± 11,6 (110,0; 127,0)	115,0 ± 9,5 (110,0; 120,0)	< 0,001	117,0 ± 11,8 (110,0; 125,0)	111,0 ± 9,2 (110,0; 120,0)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	75,0 ± 11,4 (70,0; 85,0)	70,0 ± 6,7 (70,0; 75,0)	< 0,001	75,0 ± 9,0 (70,0; 85,0)	70,0 ± 9,1 (70,0; 76,8)	< 0,001	75,0 ± 9,2 (70,0; 85,0)	70,0 ± 7,0 (70,0; 75,0)	< 0,001
Инсулин базальный, мкЕд/мл	23,18 ± 1,89 (17,96; 24,59)	19,08 ± 4,93 (16,45; 22,32)	0,379	22,10 ± 3,31 (18,79; 24,23)	19,66 ± 3,16 (16,44; 22,75)	< 0,001	21,74 ± 1,12 (17,86; 24,05)	20,59 ± 5,95 (15,73; 24,16)	< 0,001
НОМА-IR	5,02 ± 1,86 (3,89; 7,61)	3,86 ± 0,72 (3,33; 4,95)	0,988	5,66 ± 1,51 (4,15; 7,63)	4,13 ± 0,89 (3,46; 5,23)	0,998	4,92 ± 1,66 (3,86; 7,08)	3,95 ± 1,20 (3,49; 5,67)	0,768

женского населения частота гипергликемии и гиперинсулинемии составила 28,6 % (166 человек) и 16,2 % (94 человек), соответственно. Из них у 106 пациентов с МС (41,4 %) установлена гипергликемия (ОШ 3,109 95%ДИ 2,138 – 4,523, $p < 0,001$) и у 48 пациенток с МС (18,8 %) – гиперинсулинемия. В группе сравнения у 60 женщин (18,5 %) обнаружена гипергликемия и у 14,2 % женщин – гиперинсулинемия.

Среди коренных жителей гипергликемия встречалась у 67 человек (58,8 %) ($p < 0,001$), гиперинсулинемия – у 47 человек (41,2 %). У некоренных мужчин с МС, проживающих в городе, гипергликемия выявлена чаще, чем у некоренных сельских мужчин на 21,1 %, и на 25,4 % чаще, чем у коренных мужчин с МС. Среди некоренных городских женщин с МС гиперинсулинемия встречалась реже на 6,2 %, чем у некоренных сельских женщин с МС, и на 3,8 % реже, чем у коренных женщин с МС. При выполнении корреляционного анализа были получены слабые положительные связи между ОТ и базовым инсулином, НОМА-IR в мужской и женской популяции. Установлено, что при увеличении ОТ на 1 см следует ожидать увеличение уровня ГПН на 0,003 ммоль/л ($r = 0,977$, $p < 0,001$), что соответствует высокой тесноте связи в 95,5 % дисперсии.

Самым распространенным компонентом МС у обследованных молодых людей установлена дислипидемия (гипертриглицеридемия (гиперТГ) – 68,1 %, гиперхолестеринемия липопротеидов низкой плотности (гиперХС-ЛНП) – 48,9 %, гиперхолестеринемия (гиперОХС) – 46,1 %). Гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности (гипоХС-ЛВП) отмечена у 18,5 % всех обследованных мужчин и женщин.

Гипертриглицеридемия у пациентов с МС распространена в 99,4 % случаев (342 пациента) и в группе сравнения – в 47,4 % случаев (246 человек) ($p < 0,001$). У мужчин с МС гиперХС-ЛНП наблюдалась чаще, чем у женщин с МС на 11,7 % ($p < 0,001$). В группе сравнения мужчин частота гиперХС-ЛНП была ниже на 52,8 % ($p < 0,001$) по отношению к данному показателю в группе мужчин с МС. Среди женщин группы сравнения гиперХС-ЛНП наблюдалась реже на 27,1 % ($p < 0,001$).

При анализе распространения компонентов дислипидемии получены следующие статистически значимые различия: среди некоренных сельских мужчин с МС – гиперОХС (87,5 %) ($p < 0,001$), гиперХС-ЛНП – 95,0 % ($p < 0,001$). Среди некоренного городского женского населения распространенность гиперОХС составила 100,0 % ($p < 0,001$), гиперХС-ЛНП – 67,5 %, ($p < 0,001$), гипоХС-ЛВП – 32,8 % ($p = 0,004$).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между ОТ и ХС-ЛНП, ХС-ЛОЛП, ОХС, ТГ, ХС-ЛВП. У мужчин были установлены слабой тесноты прямые связи между ОТ и ХС-ЛОЛП ($r = 0,128$, $p < 0,001$), умеренная связь между ОТ и ХС-ЛНП ($r = 0,351$, $p = 0,001$), высокие связи между ОТ и ОХС ($r = 0,802$, $p < 0,001$), ОТ и ТГ ($r = 0,773$, $p < 0,001$). При увеличении показателя ОТ на 1 см снижается уровень ХС-ЛВП – на 0,014 ммоль/л (в 3,5 % дисперсии ХС-ЛВП), возрастает уровень ХС-ЛНП на 0,03 ммоль/л (в 12,7 % наблюдаемой дисперсии), уровень ОХС на 0,047 ммоль/л в 54,7 % дисперсии показателя ОХС и уровень ТГ на 0,056 ммоль/л в 45,9 % дисперсии данного показателя. Повышение уровня ОХС в сыворотке крови у мужчин с МС на 1 ммоль/л коррелирует с увеличением ОТ на 11,7 см ($p < 0,001$) (рис. 1).

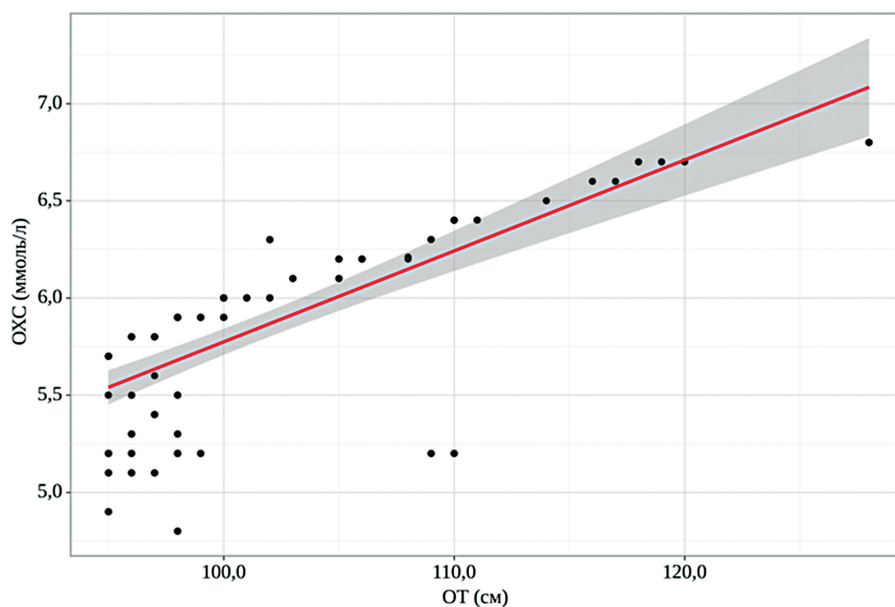


Рисунок 1. График регрессионной зависимости ОТ и ОХС у мужчин с МС ($p < 0,001$).
Figure 1. Regression plot of WC and total cholesterol in males with MS ($p < 0,001$).

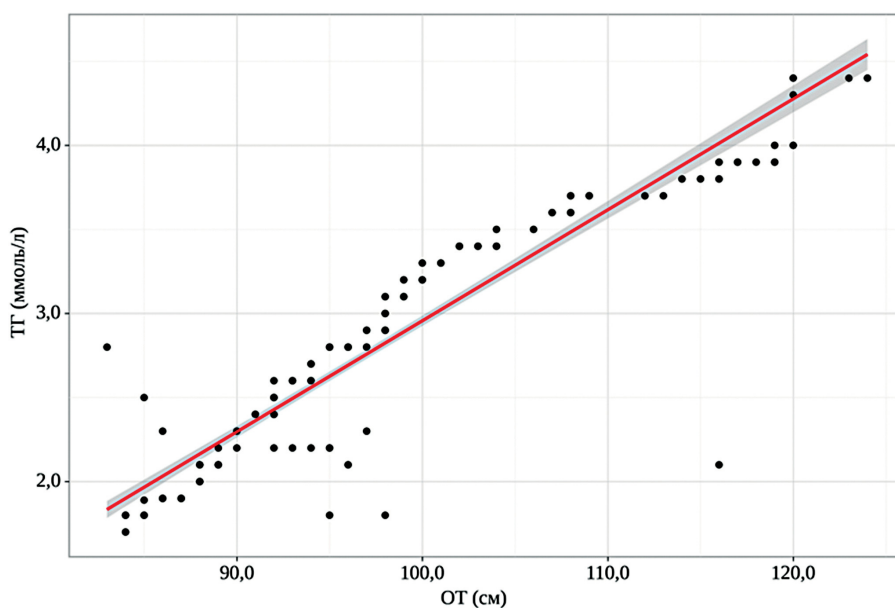


Рисунок 2. График регрессионной зависимости ОТ и ТГ у женщин с МС ($p < 0,001$).
Figure 2. Regression plot of WC and TG in females with MS ($p < 0.001$).

В женской популяции при проведении корреляционного анализа взаимосвязей ОТ и ХС-ЛНП ($r=0,114$, $p=0,049$) была установлена слабой тесноты прямая связь. При увеличении показателя ОТ на 1 см следует ожидать увеличение показателя ХС-ЛНП на 0,008 ммоль/л (в 1,4 % дисперсии показателя ХС-ЛНП), снижение уровня ХС-ЛВП – на 0,005 ммоль/л (в 1,2 % дисперсии показателя ХС-ЛВП). При оценке связей показателей ТГ, ОХС и показателя ОТ были установлены высокой тесноты прямые связи ($r=0,938$, $p < 0,001$ и $r=0,951$, $p < 0,001$, соответственно). При увеличении окружности талии на 1 см следует ожидать увеличение показателя ТГ на 0,066 ммоль/л в 87,3 % дисперсии показателя ТГ (рис. 2) и увеличение значения ОХС на 0,05 ммоль/л в 88,3 % дисперсии показателя ОХС.

Дислипидемия среди всех компонентов МС у обследованных лиц молодого возраста является наиболее распространенной, что подтверждается литературными данными. По мнению одних авторов для молодых людей характерно чаще снижение уровня ХС-ЛВП [14]. По результатам популяционного обследования населения 25-44 лет г. Новосибирска выявлено, что в мужской популяции ожирение коррелирует с развитием АГ, гиперОХС и гиперХС-ЛНП, в отличие от женской популяции – с развитием СД, АГ, гиперХС-ЛНП [15]. У 87-100 % северных коренных жителей Якутии с МС также распространена дислипидемия [12]. Высокая распространенность гипертриглицеридемии в мужской и женской популяциях подтверждается результатами многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [16].

Среди всех обследованных лиц молодого возраста АГ была выявлена у 216 человек (25,0 %). По

данным разных исследований АГ, как компонент МС, встречается у молодых людей от 16,6 % до 26,6 % [14]. В группе пациентов с МС АГ установлена у 128 человек (37,2 %) и в группе сравнения – у 88 человек (17,0 %) (ОШ 2,902, 95% ДИ 2,114 – 3,984, $p < 0,001$). Артериальная гипертензия определена у 70 обследованных мужчин (24,7 %), при этом на 10,3 % чаще наблюдалась у мужчин с МС в отличие от группы сравнения. В женской популяции АГ выявлена у 146 человек (28,1 %). У пациенток с МС АГ выявлена на 24,8 % чаще, чем среди женщин группы сравнения. У женщин с МС шанс развития АГ превысил в 2 раза аналогичный показатель у мужчин с МС (ОШ 3,874, 95% ДИ 2,596 – 5,782, $p = 0,003$).

Артериальная гипертензия на 23,0 % и 25,3 % чаще встречалась у коренных сельских мужчин с МС (53,3 %) по сравнению с некоренными городскими и сельскими мужчинами с МС, соответственно. Вероятность развития АГ у коренных сельских мужчин с МС высока по сравнению с теми же мужчинами в группе сравнения (ОШ 4,463, 95 % ДИ 1,317 – 15,116, $p = 0,010$). В женской популяции АГ распространена в 6,2 раза чаще у некоренных городских женщин с МС в отличие от группы сравнения. Анализируя зависимость наличия АГ в мужской популяции от уровня ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН, базального инсулина, НОМА-IR, не выявлены статистически значимые различия. Полученная регрессионная модель не была статистически значимой ($p = 0,733$).

Проведя анализ зависимости наличия АГ в женской популяции от окружности талии, уровня ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП не удалось установить статистически значимые различия, кроме выявленных

существенных различий между наличием АГ и гиперинсулинемией ($p = 0,009$). При увеличении уровня инсулина в сыворотке крови на 1 Ед/л шансы наличия АГ в женской популяции с МС увеличивались в 1,068 раза (ОШ 1,068; 95% ДИ 1,013 – 1,126, $p = 0,001$). Индекс Юдена установлен 0,394, а чувствительность и специфичность модели составили 60,0 % и 57,4 %, соответственно. Полученная регрессионная модель зависимости наличия АГ от уровня ХС-ЛНП также явилась статистически значимой ($p=0,001$). При повышении уровня ХС-ЛНП на 1 ммоль/л шансы наличия АГ увеличивались в 2,077 раза (индекс Юдена – 0,452, чувствительность и специфичность модели составили 47,0 % и 82,6 %, соответственно).

У большинства пациентов с МС распространены сочетания абдоминального ожирения и двух дополнительных компонентов МС (54,1 %), при этом у 50,0 % мужчин с МС и у 55,5 % женщин с МС. Сочетание трех, четырех и пяти дополнительных компонентов с абдоминальным ожирением у пациентов с МС установлено в 29,7 %, 12,5 % и 3,8 % случаев, соответственно. У мужчин с МС три компонента встречались в 38,6 %, четыре компонента – в 10,2 % и пять компонентов – в 1,1 % случаев. У женщин с МС распределение компонентов представлено следующим образом: 3 компонента – у 26,6 %, 4 компонента – у 13,3 % и 5 компонентов – у 4,7 % пациенток. В этнических группах преимущественно метаболический портрет пациентов с МС представлен сочетанием абдоминального ожирения и дислипидемий (гиперХС-ЛНП и гиперТГ): у некоренных мужчин города (21,2 %), мужчин села (40,0 %), у 53,3 % коренных сельских мужчин. В группе пациенток с МС также наблюдали данное сочетание у 25,9 % некоренных городских женщин, у 31,1 % некоренных сельских пациенток и 30,4 % коренных сельских женщин. Среди коренных пациентов с МС выявлено сочетание абдоминального ожирения с АГ и ГГ у 20,0 % мужчин и 18,5 % женщин. Для некоренных мужчин с МС нередки сочетания АО с гиперХС-ЛНП, ГГ и гиперТГ (у 27,3 % городских мужчин, 25,0 % сельских мужчин).

Заключение

Таким образом, частота метаболических нарушений у лиц молодого возраста, длительно проживающих в условиях, приравненных к Крайнему Северу, достаточно высока, с преимущественной распространенностью среди женского населения. Самыми встречаемыми компонентами МС у обследованных молодых людей установлены гипертриглицеридемия (68,1 %), гиперОХС (46,1 %), гиперХС-ЛНП (48,9 %). Были выявлены высокие прямые корреляционные связи между ОТ и ТГ, ОХС в сыворотке крови. Для некоренных пациентов с МС характерна высокая встречаемость гипергликемии. Наибольшую частоту

АГ наблюдали у коренных сельских мужчин (53,3 %). Метаболический портрет лиц молодого возраста с МС представлен преимущественным сочетанием абдоминального ожирения и дислипидемии, в частности гипертриглицеридемией. Высокая частота метаболических нарушений, формирующих МС, определяет необходимость комплексно обследовать молодых людей для своевременного выявления лиц с повышенным риском и проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и связанных с ними осложнений.

Литература / References

1. Yi Y, An J. Sex Differences in Risk Factors for Metabolic Syndrome in the Korean Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(24):9513. DOI: 10.3390/ijerph17249513
2. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z
3. Карпин ВА, Гудков АБ, Шувалова ОИ. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека*. 2018; 25(10):9–14. [Karpin VA, Gudkov AB, Shuvalova OI. Impact Analysis of Climate and Technogeneous Pressing on Residents of Northern Urban Land. *Human Ecology*. 2018;25(10):9-14. (In Russian)] DOI: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14
4. Чмелев СА. Здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и деятельность медицинских организаций в 2020 году (статистические материалы).2021;(1):237. [Chmelev SA. The health of the population of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra and the activities of medical organizations in 2020 (statistical materials).2021;(1):237. (In Russian)]
5. Здоровье населения коренных малочисленных народов севера Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Показатели по медицинскому обслуживанию по итогам 2018 года (статистические материалы). Ханты-Мансийск. 2019:74. [Health of the population of the indigenous peoples of the north of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. Indicators for medical care at the end of 2018 (statistical materials). Khanty-Mansiysk.2019:74. (In Russian)]
6. Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(7):191-288. [ESC recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7):191-288. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
7. Голивец ТП, Ликризон СВ, Дубоносова ДГ. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы).

Проблемы современной медицины. 2022; 45 (1): 5-19. [Golivets TP, Likrizon SV, Dubonosova DG. Insulin resistance as a predictor of polymorbidity. Pathogenetic therapy (literature review). *Problems of modern medicine.* 2022; 45 (1): 5-19. (In Russian)] DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

8. Диагностика и лечение метаболического синдрома Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;6. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome Russian recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2009;(6). (In Russian)] DOI:10.15829/1728-8800-2007-0-3-28

9. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Руф РР, Шальнова СА. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(6):55-60. [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Shalnova SA. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):3852. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3852

10. Симонова ГИ, Мустафина СВ, Рымар ОД, Щербакова ЛВ, Никитенко ТМ, Бобак М, Малютин СК. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):86-94. [Simonova GI, Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, Nikitenko TM, Bobak M, Malyutina SK. Metabolic syndrome, risk of general and cardiovascular mortality according to a fourteen-year prospective cohort study in Siberia. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):86-94. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3821

11. He Y, Li Y, Bai G, Zhang J, Fang Y, Zhao L, Zhao W, Yang X, Ding G. Prevalence of metabolic syndrome and individual metabolic abnormalities in China, 2002-2012. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* 2019;28(3):621-633. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0023

12. Климова ТМ, Егорова АГ, Захарова РН, Аммосова ЕП, Балтахинова МЕ, Федоров АИ, Романова АН. Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии. *Якутский медицинский журнал.* 2019;3 (25):66-70. [Klimova TM, Egorova AG, Zakharova RN, Ammosova EP, Baltakhinova ME, Fedorov AI, Romanova AN. Metabolic syndrome among Yakutia's indigenous female population. *Yakut Medical Journal.* 2019;3 (25):66-70. (In Russian)] DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.19

13. Сивцева ТМ, Климова ТМ, Аммосова ЕП, Захарова РН, Осаковский ВЛ. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в якутской популяции: обзор литературы. *Экология человека.* 2021;(4): 4-14. [Sivtseva TM, Klimova TM, Ammosova EP, Zakharova RN, Osakovsky VL. Lipid metabolism and metabolic disorders in the yakut population: a literature review.

Human Ecology. 2021;(4): 4-14. (In Russian)] DOI:10.33396/1728-0869-2021-4-4-14

14. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Medicine Reports.* 2017;7:211-215. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004

15. Рагино ЮИ, Худякова АД, Стрюкова ЕВ, Денисова ДВ, Щербакова ЛВ. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20(4):39-48. [Ragino YU, Khudyakova AD, Striukova EV, Denisova DV, Shcherbakova LV. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021; 20(4):39-48. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-39-48

16. Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Dupliakov DV, Efanov AIu, Zhernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Shliakhto EV, Boytsov SA. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Preventive Medicine.* 2016;19(1):15-23. (In Russian)] DOI:10.17116/profmed201619115-23

Сведения об авторах

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, д. м. н., профессор, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; адрес: Российская Федерация 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; тел.: +7(383)2749580; e-mail: director@frcftm.ru, http://orcid.org/0000-0001-9425-413X

Корнеева Елена Викторовна, к.м.н., доцент, Сургутский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1; тел.: +7(346)2762900; e-mail: evkorneeva39@rambler.ru, http://orcid.org/0000-0002-0143-982X

Author information

Mikhail I. Voevoda, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; Address: 2 Timakova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(383)2749580; e-mail: director@frcftm.ru, http://orcid.org/0000-0001-9425-413X

Elena V. Korneeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Surgut State University; Address: 1 Lenin Ave., Surgut, Russian Federation 628412; Phone: +7(346)2762900; e-mail: evkorneeva39@rambler.ru, http://orcid.org/0000-0002-0143-982X

Дата поступления: 14.06.2023

Дата рецензирования: 18.10.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 14 June 2023

Revision Received 18 October 2023

Accepted 30 November 2023

© TARANUSHENKO T. E., TEPPER E. A., MANCHUK V. T., CHEN M. YU.

UDC 616.891.6-08-053.5

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-69-74

Correction of anxiety in younger schoolchildren

T. E. Taranushenko¹, E. A. Tepper¹, V. T. Manchuk², M. Yu. Chen²

¹ Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (NII MPS), Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research. To determine the degree of frustration in children of the first years of schooling and to evaluate the effect of antibodies to the brain-specific protein S100 in the release-active form (PA-AT S100) on the level of school anxiety.

Material and methods. An observational study with a prospective evaluation of the results was carried out in the conditions of a typical school in Krasnoyarsk in the period March-May 2021. Taking into account the information of parents about increased anxiety, children were surveyed using the Philips test, which allows to study the level and nature of anxiety in primary school-age children, followed by an assessment of the effectiveness of the therapy. The sample of children had no gender differences, the median age of the surveyed was 8.9 (8.4; 10.4)

Results. The performed study confirmed the effectiveness of the therapy with an anxiolytic drug and showed positive dynamics with a reduction in the frequency of signs indicating behavioral disorders and a decrease in the level of anxiety in the absence of any adverse reactions.

Conclusion. Thus, the present study showed the restoration of the general emotional state of the child and the improvement of the child's adaptive capabilities to school life against the background of a decrease in general anxiety. Along with this, a decrease in the frequency and severity of negative emotional experiences associated with the fear of self-expression and an increase in the ability to self-disclosure and demonstrate one's own capabilities were revealed.

Key words: children, schoolchildren's health, behavioral disorders, anxiety in childhood.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Taranushenko TE, Tepper EA, Manchuk VT, Chen MYu. Correction of anxiety in younger schoolchildren. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):69-74.

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-69-74

Introduction

Primary school education is the foundation for providing further education and vocational education. During this period, the child forms the foundations of personality, builds relationships with adults and peers, and also establishes an attitude to future activities and to the requirements of parents and teachers.

Interest in the problem of personal anxiety in children is due to the inconsistency of scientific publications, in which the process of formation of anxiety states in school conditions is of particular concern to specialists [1, 2, 3, 4].

According to the WHO, the school is considered a socially significant risk factor in development of maladaptation in students, which is associated with certain difficulties (new social contacts, problems of adaptation, the requirements of parents and teachers for the success of educational activities, etc.) and leads to distress, depressed mood, uncertainty, indecision and fears. The difficulty lies in the fact that anxiety can become a stable personality characteristic with a confrontation with real possibilities and a subsequent impact on emotional well-being, a sense of confidence, security, etc. [5, 6, 7].

Studies show that anxiety, originating in childhood, under an unfavourable set of circumstances, becomes a stable set of habits and preferences, mental attitude and a set of psychophysical characteristics that determine everyday behaviour [7, 8]. The consolidation and strengthening of anxiety occur through the mechanism of "vicious psychological circle", leading to the accumulation

of negative emotional experience, which generates negative prognostic estimates, defines the attitude to external factors and contributes to the persistence of anxiety. The experience of trouble in school conditions is denoted in different ways: "school neurosis", "school phobia", "didactogeny", "didactogenic neuroses". Each of the definitions indicates different states of schoolchildren, but they are characterised by emotional instability and maladaptation of the child [9, 10, 11, 12].

There is a wide range of drugs recommended for treatment of anxiety disorders. The use of most of them in children and adolescents is limited due to the significant frequency and severity of adverse effects. In this regard, of particular interest is an anxiolytic drug recommended for the treatment of emotional and neurological disorders in childhood. According to the instructions for use, the drug is based on antibodies to the brain-specific S100 protein in a release-active form (PA-AT S100), which can have a modifying effect on the functional activity of the S100 protein, which is involved in synaptic (informational) and metabolic processes in the brain. The drug has an anti-anxiety (anxiolytic) effect, does not cause undesirable hypnogenic and muscle relaxant effects; improves the tolerance of psycho-emotional stress and has a stress-protective, nootropic, anti-hypoxic, neuroprotective, anti-asthenic, antidepressant effect. In a multicentre, double-blind, placebo-controlled study led by Prof. N. N. Zavadenko, the purpose of which was to evaluate the efficacy and safety of using Tenoten for children at a dose of 1 pill 3 times a day for 12 weeks in children

and adolescents with anxiety disorders, the drug showed a pronounced anti-anxiety effect both according to the results of self-assessment of patients and according to reports of the parents. At the same time, the anxiolytic activity of the drug was most significantly manifested in children aged 5 to 7 years. Treatment with Tenoten for children was accompanied by a regression of symptoms of anxiety disorders according to the SCAS anxiety scales “Separation anxiety”, “Panic attacks and agoraphobia” and “Social phobia” [13].

The aim of the research

The aim is to determine the degree of frustration in children of the first years of schooling and to evaluate the effect of antibodies to the brain-specific protein S100 in release-active form (PA-AT S100) on the level of school anxiety.

Material and methods

To achieve this goal and based on the hypothesis of the possibility of drug correction of a high level of anxiety in children at the stage of primary school education, a target sample of children was formed. The selection was carried out by a continuous method based on behavioural disorders noted by parents, for subsequent comparison of the data obtained in the target and control groups [1].

An observational study with a prospective evaluation of the results was carried out in a typical school in Krasnoyarsk.

Taking into account the information of parents about increased anxiety, a survey of children of primary school age was conducted using the Philips test, which allows studying the level and nature of anxiety, followed by an assessment of the effectiveness of the therapy.

The test includes 58 questions that were offered to schoolchildren in writing with explanations, if necessary, and recommendations to unambiguously answer each question (“Yes” or “No”) [14]. The processing of the results for each of the 8 anxiety factors (in accordance with the test recommendations) was performed with consideration for the total number of mismatches in the text, which made it possible to state an increased level of anxiety for subsequent observation and treatment, which included the appointment of an anxiolytic drug in accordance with the instructions [15].

Statistical processing was performed using the Microsoft Office Excel 2016, SPSS IBM Statistics 26. application package. For all data, absolute indicators and a percentage characterising the proportion of children with a certain trait, the median (Me), quartile intervals (Q1-Q3), as well as the McNemar test for analysing related measurements (dynamics of indicators against the background of ongoing therapy) using a dichotomous variable were calculated.

This study was approved by the Ethics Committee of the Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 58 dated February 10, 2020). The studies were conducted after signing of the informed consent by legal representatives of the child. The study was performed without financial support.

Results and discussion

Evaluation of the data obtained from the survey of parents of the study made it possible to form a target group for follow-up, which included 50 children with high and moderate levels of anxiety (1). The sample

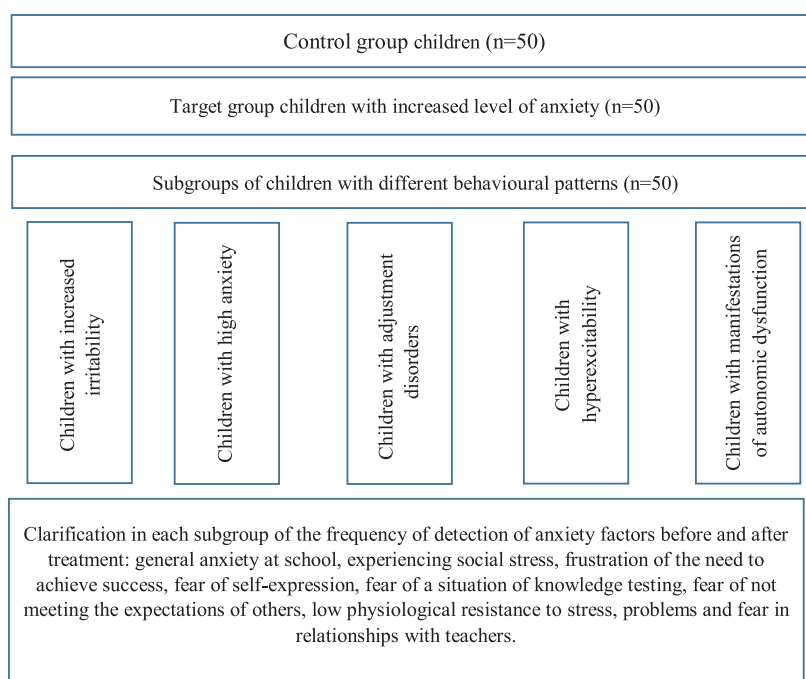


Figure 1. Study design.

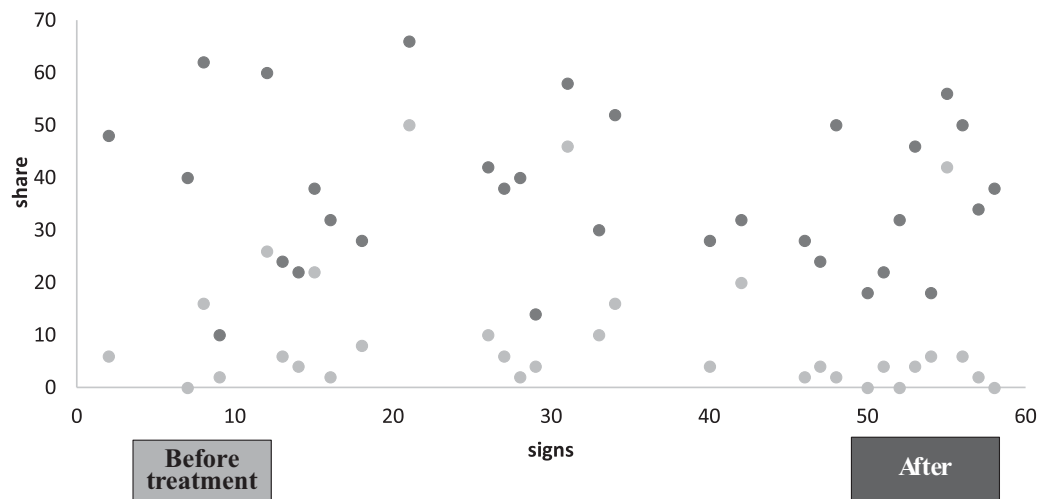


Figure 2. A set of features with significant differences in response for on-going therapy.

of children had no gender differences, the median age of the examined was 8.9 (8.4; 10.4).

The control group consisted of 20 schoolchildren with stable behavioural characteristics according to the parents' questionnaire.

The results of a survey of children with the most frequent positive responses (signs) characterising anxiety and their detectability using the Phillips test are considered.

The indication for medical correction with an anxiolytic drug was the presence of signs indicated by the examined, in accordance with anxiety factors according to the Philips method. According to the hypothesis of the possible effectiveness of anxiolytic therapy, the analysis included schoolchildren whose answers to questionnaire questions (signs) showed statistically significant dynamics during treatment, followed by analysis of the results in the McNemar test (taking into account the condition that each sign contributes an equal contribution to the severity of one or another studied factor recommended by the Phillips method) (see Figure 1).

In the assessment of "General anxiety at school" (factor 1), the most interesting were students with frequent manifestations of anxiety with a significant high frequency of the child's personal emotional dissatisfaction associated with participation in school life (Fig. 2). In the structure of the considered characteristics, increased concern with learning outcomes and fear of failure to fulfil the teacher's task prevailed. The analysis of the obtained data using the McNemar criteria showed a statistically significant dynamics against the background of the therapy. The presented boxplots with the inclusion of questions on "General anxiety at school" confirmed the effectiveness of the therapy in a significant number of children and significant changes with a decrease in the negative manifestations that characterise anxiety.

The average percentage reduction in negative responses indicating emotional distress was 30%. Against the background of the therapy, a number of manifestations of anxiety were completely levelled (excitement, trembling and excitement when answering, and fear of checking the completed task).

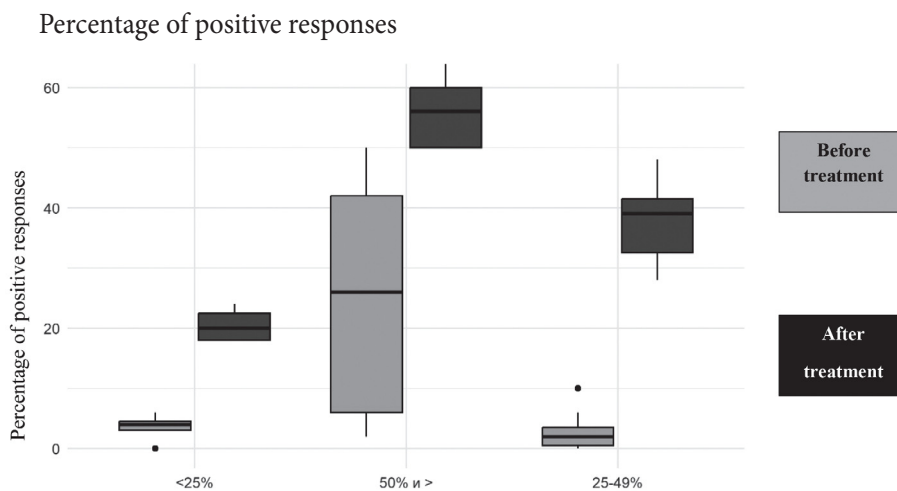


Figure 3. Dynamics of signs characterising general anxiety.

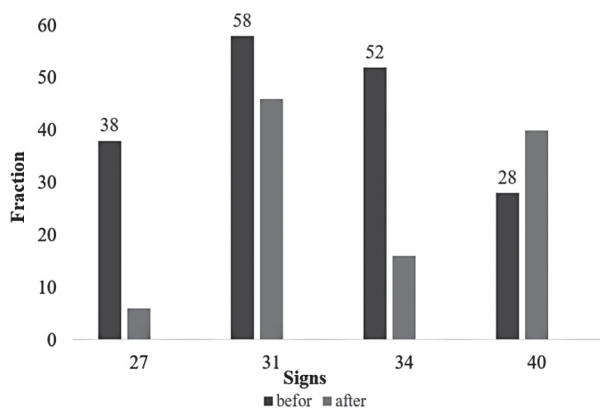


Figure 4. Fear of self-expression Figure.

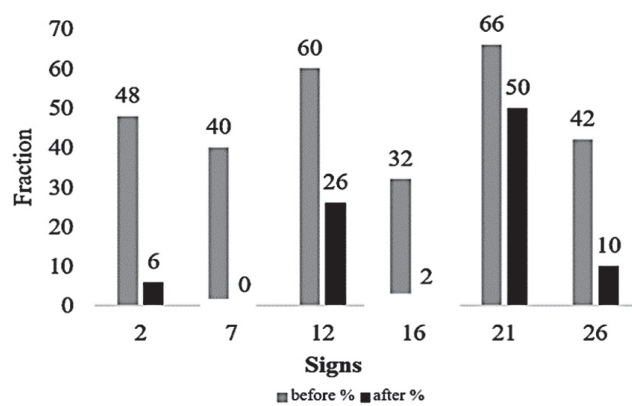


Figure 5. Fear of a situation of knowledge testing.

Along with the “General anxiety at school” factor, the following three factors: “Fear of self-expression”, “Fear of a situation of knowledge testing” and “Low physiological resistance to stress” were additionally considered, which also showed a significantly positive response to the therapy (see Figures 3, 4, 5). After the therapy, a comparative assessment of the “Fear of self-expression” factor showed the opposite (positive) dynamics for initially negative experiences (fear of getting into an argument and looking ridiculous among peers when working in the classroom: features 27, 34, 40). Overcoming the “Fear of the situation of knowledge testing” was established for a significant number of questions in the survey (excitement when the teacher asked, answering or completing the task, fear of re-learning and others - signs 2, 7, 12, 16, 26). The “Low physiological resistance to stress” factor was characterised by the disappearance of vegetative symptoms during repeated questioning (trembling in the knees and in the whole body, feeling faint when working in the classroom and palpitations - signs 9, 14, 18, 23, 28).

Other factors characterising anxiety according to the Phillips test – “Frustration of the need to achieve success” (unfavourable mental background that impedes the development of the child’s need for success, achieving a high result), “Problems and fears in relations with teachers” (general negative emotional background of relations with adults at school, reducing the success of learning), and “Experience of social stress” (the emotional

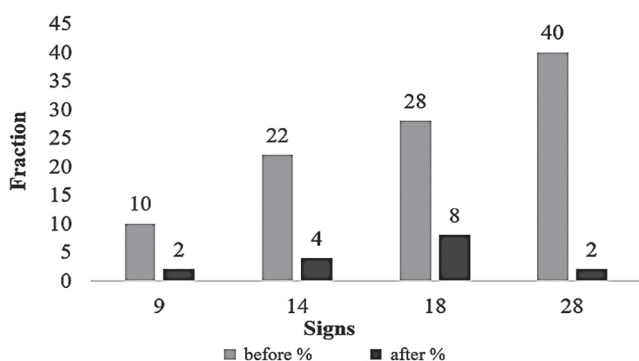


Figure 6. Low physiological resistance to stress.

state of the child, against the background of which their social contacts develop, primarily with peers) were of little significance. in the considered hypothesis of the effectiveness of the therapy (Fig. 3, 4, 5). The decrease in the percentage of negative responses averaged 18-33% for various factors.

The last analysed factor “Fear of not meeting the expectations of others” was classified as insignificant, the average percentage of negative responses decreased by 6%, which is not very informative compared to other factors that showed the effectiveness of the treatment, and to regard the result of therapy as of little significance.

Conclusion

The younger school age is characterised by the active development of the emotional sphere, when the various experiences of the child are difficult to control.

The participants in this study showed a high level of personal anxiety associated with social contacts at the stage of school education and due to relationships with peers and teachers. Children are worried about fears, worries and embarrassment when communicating with the teacher, which is accompanied by a high level of emotional dissatisfaction associated with schooling.

The surveyed schoolchildren noted anxiety arising in situations of knowledge testing, receiving unsatisfactory grades, fear of making mistakes, the appearance of unwanted vegetative symptoms.

The use of the Phillips technique made it possible to identify the features and most significant manifestations (signs) of eight anxiety factors and to present their possible combinations in the assessment of emotional behavioural disorders.

The results of the study have shown a tendency to frequent anxiety in various situations among elementary school students, which can create difficulties in later life and form functional disorders with subsequent psychosomatic problems. These circumstances determine the need for early detection of the initial manifestations of behavioural characteristics that require close attention due to the high risk of developing an anxious-neurotic

personality type and a negative impact on the intellectual development of the child, as well as somatic well-being.

Drug therapy for early manifestations of anxiety is not sufficiently represented in domestic and foreign studies. The paper evaluated the drug recommended for the correction of emotional and neurological disorders in childhood. The drug has shown an anti-anxiety effect, effectiveness against fears of self-expression and a situation of knowledge testing, and also contributed to an increase in physiological resistance to stress. The treatment was not accompanied by undesirable hypnogenic and muscle relaxant effects.

The results of this study showed the restoration of the general emotional state of the child and the improvement of the child's adaptive capacity for school life against the background of a decrease in general anxiety. Along with this, the frequency and severity of negative emotional experiences associated with the fear of self-expression decreased and the ability to self-discovery and demonstrate one's own capabilities increased.

However, drug therapy cannot solve all anxiety problems. According to our data, an insignificant result was obtained in relation to some anxiety factors indicated in the Phillips test, including "Frustration of the need to achieve success", which is characterised by an unfavourable mental background that makes it difficult to develop success and achieve high results, and "Experiencing social stress as an important emotional state in the formation of social contacts (mainly with peers), which indicates the need for a multidisciplinary approach to solving the problem with the involvement of psychotherapists, psychiatrists, clinical psychologists and other specialists.

Литература / References

1. Таранушенко ТЕ, Теппер ЕА, Мешкова АА. Поведенческие особенности младших школьников (по оценке родителей) и решение вопроса о необходимости назначения терапии. *Врач*. 2023;34(1):49-52. [Taranushenko TE, Tepper EA, Meshkova AA. Behavioral features of younger schoolchildren (according to parents' assessment) and the decision on the need for therapy. *The Doctor*. 2023;34(1):49-52. (In Russian)]

2. Демидова ИГ. Особенности личностной тревожности у детей младшего подросткового возраста. *Гуманитарный научный вестник*. 2020;2:76-81. [Demidova IG. Features of personal anxiety in children of younger adolescence. *Humanitarian Scientific Bulletin*. 2020;(2):76-81. (In Russian)] DOI: 10.5281/zenodo.3744297

3. Авдеева НН, Бодрова ОС. Факторы, обуславливающие школьную тревожность у детей младшего школьного возраста. *Педагогические науки*. 2018;3(90):10-14. [Avdeeva NN, Bodrova OS. Factors

causing school anxiety in children of primary school age. *Pedagogical Sciences*. 2018;3(90):10-14. (In Russian)]

4. Литвиненко НВ, Чернова НН. Причины возникновения школьной тревожности у детей младшего школьного возраста. *Успехи современной науки и образования*. 2017;1(1):179-181. [Litvinenko NV, Chernova NN. Causes of school anxiety in children of primary school age. *Successes of modern science and education*. 2017;1(1):179-181. (In Russian)]

5. Баженова ЮА, Радаева ОВ. Содержательные особенности школьной тревожности у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в условиях интерната. *Педагогический вестник*. 2020;(15):4-7. [Bazhenova YuA, Radaeva OV. Content features of school anxiety in children of primary school age brought up in a boarding school. *Pedagogical Bulletin*. 2020; (15): 4-7. (In Russian)]

6. Климентьева НН, Олзоева ТС. Коррекция школьной тревожности у детей младшего школьного возраста средствами анималотерапии. *Вестник Бурятского государственного университета. Образование. Личность. Общество*. 2021; (1): 71-76. [Klimentieva NN, Olzoeva TS. Correction of school anxiety in children of primary school age by means of animal therapy. *Bulletin of the Buryat State University. Education. Personality. Society*. 2021; (1): 71-76. (In Russian)]

7. Авдеева НН, Бодрова ОС. Факторы, обуславливающие школьную тревожность у детей младшего школьного возраста. *Педагогические науки*. 2018;3(90):10-14. [Avdeeva NN, Bodrova OS. Factors causing school anxiety in children of primary school age. *Pedagogical sciences*. 2018;3(90):10-14. (In Russian)]

8. Кобазева ЮА. Особенности проявления школьной тревожности у детей младшего школьного возраста. *Новое в психолого-педагогических исследованиях*. 2023;2(69):195-202 [Kobazeva YuA. Features of the manifestation of school anxiety in children of primary school age. *New in psychological and pedagogical research*. 2023;2(69):195-202. (In Russian)]

9. Булычева ЕВ, Мокеева ММ, Сетко ИА, Васильева ФФ. Сравнительная характеристика формирования тревожности у современных детей и подростков школьного возраста в учебной и повседневной деятельности. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2021;(1):24-31 [Bulycheva EV, Mokeeva MM, Setko IA, Vasilyeva FF. Comparative characteristics of the formation of anxiety in modern children and adolescents of school age in educational and daily activities. *Questions of school and university medicine and health*. 2021;(1):24-31 (In Russian)]

10. Бартош ОП, Бартош ТП, Мычко МВ. Особенности тревожности детей младшего школьного возраста в разных городах магаданской области. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*.

2020;(16):5-14. [Bartosh OP, Bartosh TP, Mychko MV. Features of anxiety in children of primary school age in different cities of the Magadan region. *Reproductive health of children and adolescents*. 2020;16(3):5-14 (In Russian)]

11. Степанова ВА. Школьная тревожность как проблема подрастающего поколения. *Научный альманах*. 2020;7-1(69):88-90. [Stepanova VA. School anxiety as a problem of the younger generation. *Scientific almanac*. 2020;7-1 (69):88-90. (In Russian)]

12. Садчикова НГ. Комплексная коррекция динамики изменения показателей школьной тревожности. *Инновации. Наука. Образование*. 2020;24:1719–1727. [Sadchikova NG. Comprehensive correction of the dynamics of changes in indicators of school anxiety. *Innovations. The science. Education*. 2020;(24):1719-1727. (In Russian)]

13. Заваденко НН. Тревожные расстройства в практике педиатра и детского невролога. *Русский медицинский журнал*. 2020;28(8):23-29. [Zavadenko NN. Anxiety disorders in the practice of a pediatrician and a pediatric neurologist. *Russian Medical Journal*. 2020;28(8):23-29. (In Russian)]

14. Райгородский ДЯ. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие.

Самара: Дом «БАХРАХ-М»; 2001. 672с. [Raygorodsky DYa. Practical psychodiagnosics. Methods and tests. Study guide. Samara: Dom «BAHRAH-M»; 2001. 672p. (In Russian)]

15. Бурчинский СГ. Ноотропы: классификация, сравнительная характеристика фармакологических свойств. Киев; 2010. 21с. [Burchinsky SG. Nootropics: classification, comparative characteristics of pharmacological properties. Kiev; 2010. 21p. (In Russian)]

Author information

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Med. Sci. Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2433952; e-mail: kdb1@krasgma.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>

Elena A. Tepper, Dr. Med. Sci. Assistant Professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2277222; e-mail: eltepper@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9974-9609>

Valery T. Manchuk, Dr. Med. Sci. Professor, Professor Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (NII MPS); Address: 3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280683; e-mail: man417@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8374-7385>

Marina Yu. Chen, pediatrician Scientific Research Institute of Medical Problems of the North (NII MPS); Address: 3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280683; e-mail: mari-chen@yandex.ru

Received 11 October 2023

Revision Received 15 November 2023

Accepted 30 November 2023

© МУЛЕРОВА Т. А., ГАЗИЕВ Т. Ф., БАЗДЫРЕВ Е. Д., ИНДУКАЕВА Е. В., ЦЫГАНКОВА Д. П., НАХРАТОВА О. В., АГИЕНКО А. С., АРТАМОНОВА Г. В.

УДК: 616.1:338.49

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-75-83

Современный взгляд на проблему дислипотеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области

Т. А. Мулерова, Т. Ф. Газиев, Е. Д. Баздырев, Е. В. Индукаева, Д. П. Цыганкова, О. В. Нахратова, А. С. Агиенко, Г. В. Артамонова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить распространенность дислипотеинемии (ДЛП) в крупном промышленном регионе (Кузбассе) среди городского и сельского населения и установить ассоциативные связи с ней традиционных факторов риска и параметров инфраструктуры.

Материал и методы. В исследование включено 1598 респондентов, проживающих на территории города Кемерово и прилегающих к нему сел и деревень. Определение неблагоприятных параметров инфраструктуры проводилось исходя из ответов пациентов на вопросы анкеты NEWS (Neighborhood Environmental Walkability Scale). Нарушением липидного обмена считалось отклонение от нормы любого показателя липидограммы – общего холестерина (ОХС) > 5,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов > 1,7 ммоль/л либо их комбинация. Диагноз ожирение выставлялся на основании определения индекса массы тела равно ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение – исходя из определения величины окружности талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Результаты. Распространенность ДЛП в Кузбассе составила 87,0 %, при этом наибольший процент встречаемости принадлежит фракции липопротеинов низкой плотности – 70,3 %. Среди жителей города у женщин повышенный уровень ОХС встречался чаще (70,1 %) по сравнению с мужчинами – 60,2 % ($p=0,001$). Аналогичные данные получены среди жителей села в отношении пониженного уровня ХС-ЛВП: 31,1 % против 22,1 % ($p=0,040$). Традиционные факторы риска: возраст (ОШ=1,04; ОШ=1,02), артериальная гипертензия (ОШ=2,93; ОШ=2,21) и абдоминальное ожирение (ОШ=3,29; ОШ=1,83) были взаимосвязаны с нарушением липидного метаболизма в городе и селе соответственно. С развитием ДЛП ассоциирован такой параметр инфраструктуры как недоступность культурно-развлекательных объектов (ОШ=1,47). С развитием гипертриглицеридемии были связаны следующие нетрадиционные факторы: удаленность аптеки ОШ=(1,37), большее время, затрачиваемое при ходьбе до банка (ОШ=1,43) и дальнейшее расположение бакалеи (ОШ=1,40). У пациентов, имеющих ожирение, с нарушениями липидного обмена были связаны следующие неблагоприятные компоненты: удаленное расположение магазина фруктов, банка, аптеки, остановки общественного транспорта, места работы.

Заключение. Настоящее исследование доказало, что поведенческие факторы риска, опосредованные неблагоприятными параметрами инфраструктуры в конкретном регионе, подтвердили высокую роль их воздействия на один из традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – ДЛП.

Ключевые слова: эпидемиология, сердечно-сосудистые заболевания, дислипотеинемия, параметры инфраструктуры, здоровье города.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мулерова ТА, Газиев ТФ, Баздырев ЕД, Индукаева ЕВ, Цыганкова ДП, Нахратова ОВ, Агиенко АС, Артамонова ГВ. Современный взгляд на проблему дислипотеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):75-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-75-83

The current view on the problem of dyslipoproteinemia. A spotlight on infrastructure parameters of Kemerovo region

T. A. Mulerova, T. F. Gaziev, E. D. Bazdyrev, E. V. Indukaeva, D. P. Tsygankova, O. V. Nakhratova, A. S. Agienko, G. V. Artamonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research. To investigate the prevalence of dyslipoproteinemia (DLP) in a large industrial region (Kuzbass) among the urban and rural population and to establish its associations with traditional risk factors and infrastructure parameters.

Material and methods. The study included 1,598 respondents living in the city of Kemerovo and adjacent villages. Adverse infrastructure parameters were determined on the basis of patients' answers to the NEWS (Neighborhood Environmental Walkability Scale) questionnaire. The lipid metabolism disorder was defined as a deviation from the normal range of any lipidogram parameter: total cholesterol (TC) >5.0 mmol/L, low-density lipoprotein cholesterol >3.0 mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) <1.0 mmol/L in men and <1.2 mmol/L in women, triglycerides >1.7 mmol/L or their combination. Obesity was diagnosed based on a BMI of ≥ 30 kg/m² and abdominal obesity based on a waist circumference >94 cm in men and >80 cm in women.

Results. The prevalence of DLP in Kuzbass was 87.0 %, with the highest occurrence of low-density lipoprotein fraction at 70.3 %. Among town residents, elevated TC levels were more common among women (70.1 %) compared to men (60.2 %), $p=0.001$. Similar data were obtained among rural residents with regard to reduced HDL-C levels: 31.1 % vs. 22.1 % ($p=0.040$). The traditional risk factors: age (OR=1.04; OR=1.02), arterial hypertension (OR=2.93; OR=2.21)

and abdominal obesity (OR=3.29; OR=1.83) were associated with impaired lipid metabolism in urban and rural areas, respectively. Such infrastructure parameter as inaccessibility of cultural and recreational facilities was associated with the development of DLP (OR=1.47). The following non-traditional factors were associated with the development of hypertriglyceridemia: remoteness of the pharmacy (OR=1.37), longer walking time to the bank (OR=1.43) and distant grocery location (OR=1.40). In obese patients, the following adverse components were associated with lipid metabolism disorders: remote location of the fruit store, bank, pharmacy, public transportation stop and place of work.

Conclusion. The present study has proved that behavioral risk factors mediated by unfavorable infrastructure parameters in a particular region have confirmed high impact on one of the traditional risk factors for cardiovascular disease: DLP.

Key words: epidemiology, cardiovascular diseases, dyslipoproteinemia, infrastructure parameters, healthy cities.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Mulerova TA, Gaziev TF, Bazdyrev ED, Indukaeva EV, Tsygankova DP, Nakhratova OV, Agienko AS, Artamonova GV. The current view on the problem of dyslipoproteinemia. A spotlight on infrastructure parameters of Kemerovo region. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):75-83. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-75-83

Нарушения липидного обмена уже много лет являются объектом повышенного внимания в различных отраслях медицины. Данной патологии отводится приоритетная роль, поскольку она является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска, и определяет чрезвычайную распространенность заболеваний, связанных с дислипотеинемией (ДЛП) [1].

Патология метаболизма липидов всегда ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего холестерина (ОХС) в плазме положительно коррелировала со смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня артериального давления (АД) [2]. По данным исследования D. Karasek et al. (2013 г.) в котором приняло участие 657 клинически бессимптомных пациентов, доказано, что у лиц с ДЛП наблюдалась наибольшая распространенность предгипертонии и артериальной гипертонии (АГ) [3].

Достаточно редко нарушения липидного обмена являются единственной причиной развития ССЗ, зачастую ей сопутствуют другие факторы сердечно-сосудистого риска. Чаще всего по данным литературы ДЛП сочетается с ожирением и одним из его типов – абдоминальным ожирением. В крупном эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (2018 г.) [4] отмечено, что ожирение значимо влияет на нарушения липидного обмена, в частности на снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), что значительно повышает риск развития ССЗ. Аналогичные данные продемонстрированы в обзоре T. Zhang et al. (2019 г.) [5].

Несмотря на широко развитые и эффективные с точки зрения доказательной медицины меры профилактики и коррективы нарушений липидного обмена, показатели смертности от болезней системы кровообращения продолжают оставаться на высоком уровне [6]. Соответственно появляется

необходимость в поиске новых способов модификации основных факторов риска ССЗ, включая ДЛП. Под воздействием различных неблагоприятных факторов, окружающих нас в повседневной жизни, снижаются защитные функции организма, изменяется внутренний слой сосудистой стенки, нарушаются процессы метаболизма, запускающие патогенетические звенья многих заболеваний, в том числе, и ССЗ. Правильная организация городского пространства обеспечит, проживающих в нем людей, не только благоприятными социальными, бытовыми и трудовыми потребностями, но и поспособствует укреплению соматического здоровья населения.

В связи с этим, одним из таких нетрадиционных предикторов, который может показать ассоциативные связи с давно изученными факторами риска ССЗ является городское планирование. Неблагоприятные компоненты, «неудобные» для населения параметры инфраструктуры могут влиять на здоровье человека [7]. С одной стороны, современная развитая инфраструктура повышает качество жизни населения, с другой – приводит к ухудшению общего или индивидуального здоровья. Высокий уровень цивилизованности, новейшие технологии городского пространства, занимают важное место в повышении уровня жизни общества, в то же время порождают риск для здоровья человека. Данную аксиому подтверждает большая подверженность развитию хронических неинфекционных заболеваний городского населения, в сравнении с сельским [7]. Инфраструктуры города и села существенно различаются, поэтому и их параметры могут по-разному влиять на социальные детерминанты здоровья у населения, проживающих в различных условиях.

Таким образом, оценка параметров инфраструктуры у населения, проживающих в городской и сельской местности, позволит выявить её неблагоприятные компоненты, определить их значимость в появлении одного из важнейших традиционных факторов риска ССЗ – ДЛП.

Цель исследования. Изучить распространенность ДЛП в крупном промышленном регионе (Кузбассе)

среди городского и сельского населения и установить ассоциативные связи с ней традиционных факторов риска и параметров инфраструктуры.

Материал и методы

В настоящем исследовании приняло участие 1598 участников в возрасте от 35 до 70 лет, проживающих в Кемеровской области (Кузбассе) городской и сельской местностях (женщины (n=1121), мужчины (n=476)). К младшей группе относились респонденты в возрасте до 44 лет, к средней – от 45 до 64 лет, к старшей – 65 лет и старше.

Территории для участия в исследовании выбраны случайным методом: г. Кемерово и сельские поселения Кемеровского района (д. Береговая, с. Березово, с. Елыкаево, д. Старочерво). Определение сообществ и размера выборки основывалось на принципах, как «репрезентативности», так и возможности проводить длительное наблюдение за участниками. У всех респондентов перед включением в исследование было получено информированное добровольное согласие. Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Кемеровская область (Кузбасс) – крупный высокоурбанизированный, промышленный субъект Российской Федерации. Область расположена на юго-востоке Западной Сибири. Площадь – 95,7 тыс. кв. километров, что составляет 0,6 % территории России. Регион отличается высокой плотностью населения, 85 % которого сосредоточено в городской местности. Основными регионообразующими отраслями указанного субъекта являются: добыча и переработка угля (65 % от всего российского экспорта), металлургия, химическая промышленность, что в значительной степени накладывает отпечаток на экологической ситуации в регионе. Кузбасс занимает вторую строчку среди других субъектов Российской Федерации по объему выбросов загрязняющих веществ в атмосферу из стационарных источников. Климат Кузбасса резко континентальный. Зима холодная и продолжительная, лето короткое и теплое.

Оценка территории зоны проживания проводилась по субъективному мнению о параметрах инфраструктуры (анкета Neighborhood Environmental Walkability Scale). Вопросы анкеты, сгруппированные по 7 шкалам, описаны и представлены ранее [7]. Исходя из ответов, оценивали удаленность различных объектов инфраструктуры, на основании времени, затрачиваемого респондентом при ходьбе до них. Доступность и наличие объектов инфраструктуры оценивалась, исходя из удовлетворенности участника исследования в отношении расположения того или иного параметра.

Показатели липидного спектра крови определялись с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Нарушением липидного обмена считалось отклонение от нормы любого показателя липидограммы – ОХС > 5,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) > 3,0 ммоль/л, ХС-ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л либо их комбинация [8]. Диагноз ожирение выставлялся на основании определения индекса массы тела равном ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение – исходя из определения величины окружности талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин [9].

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA версии 10.0. При наличии у пациента ДЛП или её сочетании с ожирением или абдоминальным ожирением присваивалось значение – 1, при отсутствии данных параметров – 0. Неблагоприятные параметры инфраструктуры оценивались, как качественные и им присваивалось значение – 1, благоприятным – 0. Для выявления взаимосвязи ДЛП и компонентов инфраструктуры использовался логистический регрессионный анализ. Наличие ассоциации данного фактора риска и параметра городского планирования оценивали по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ), их сравнение с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Достоверность была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологическое исследование в Кемеровской области (Кузбассе) показало, что в целом ДЛП встречалась у 1368 респондентов (87,0 %), при этом гиперхолестеринемия – у 1091 (67,2 %), повышенный уровень ХС-ЛНП – у 1138 (70,3 %), пониженный уровень ХС-ЛВП – у 481 (30,9 %) обследованных лиц. Частота гипертриглицеридемии составила 29,7 % (n=496).

Распространенность различных нарушений липидного обмена в зависимости от пола и места проживания представлена в табл. 1. Необходимо отметить, что среди жителей города у женщин повышенный уровень ОХС встречался чаще (70,1 %) по сравнению с мужчинами – 60,2 % ($p=0,001$). Аналогичные данные получены среди жителей села в отношении пониженного уровня ХС-ЛВП: 31,1 % против 22,1 % ($p=0,040$). Частота ДЛП менялась в возрастных группах и статистически значимо не различалась в зависимости от места проживания. В младшей возрастной группе она составила среди населения города и села, соответственно: 72,7 % и 81,8 % ($p=0,172$), в средней – 89,2 % и 89,1 % ($p=0,127$), в старшей – 88,0 % и 83,3 % ($p=0,335$).

Важнейшая роль ДЛП в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных исходов подтверждена

Таблица 1

Распространенность нарушений липидного обмена в зависимости от пола и места проживания

Table 1.

The prevalence of lipid metabolism disorders depending on gender and place of residence

Показатель	Мужчины/ Men					Женщины/ Women				
	Город/city		Село/village		p	Город/city		Село/village		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
ГХС/ HCH	197	60,2	109	72,7	0,007	546	70,1	239	70,1	0,999
↑ХС-ЛНП/↑LDL-C	227	69,4	116	77,3	0,074	550	70,6	245	71,8	0,672
↓ХС-ЛВП/↓HDL-C	114	34,9	33	22,0	0,004	228	29,3	106	31,1	0,541
ГТГ/ HTG	110	33,6	46	30,7	0,519	218	27,9	122	35,8	0,009
ДЛП/ DLP	281	85,9	130	86,7	0,828	660	84,7	297	87,1	0,295

Примечание: ГТГ – гипертриглицеридемия, ГХС – гиперхолестеринемия, ДЛП – дислипотеинемия, ↓ХС-ЛВП – пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, ↑ХС-ЛНП – повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности.

Note: HTG – hypertriglyceridemia, HCH – hypercholesterolemia, DLP – dyslipoproteinemia, ↓HDL-C – low high-density lipoprotein cholesterol, ↑LDL-C – elevated low-density lipoprotein cholesterol.

многочисленными эпидемиологическими исследованиями [10]. Распространенность нарушений липидного обмена в значительной степени различается во всевозможных группах населения, популяциях и когортах вследствие их гетерогенности по этническим, географическим и социально-экономическим особенностям. Согласно отечественным данным, частота гиперхолестеринемии в России составила 58,4 %, повышенный уровень ХС-ЛНП регистрируется в 59,7 %, сниженный уровень ХС-ЛВП – в 19,5 % случаев [11]. Результаты настоящей работы продемонстрировали высокую распространенность ДЛП у жителей Кемеровской области, которая составила 87,0 %, что оказалось сопоставимым с данными исследования МЕРИДИАН-РО, проводившемся в Рязанской области (ДЛП у 84,1 % респондентов) [12]. Высокая распространенность нарушений липидного

обмена в Кузбассе обусловлена в большей степени повышением наиболее атерогенной фракции – ХС-ЛНП (70,2 %). Уровень гиперхолестеринемии приближался к отметке ХС-ЛНП и оказался равен – 67,2 %, и превышал средние показатели в 13 регионах Российской Федерации по результатам исследования ЭССЕ-РФ – 58,4±0,34 % [13]. При этом у женщин, проживающих в городе, отмечалась более высокая распространенность гиперхолестеринемии по сравнению с мужчинами (70,1 % против 60,2 %). Аналогичные данные получены в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [14].

Логистический регрессионный анализ с введением поправок на пол и возраст показал, что одни и те же традиционные факторы сердечно-сосудистого риска ассоциировались с ДЛП у населения города и села: возраст, АГ и абдоминальное ожирение. У городских

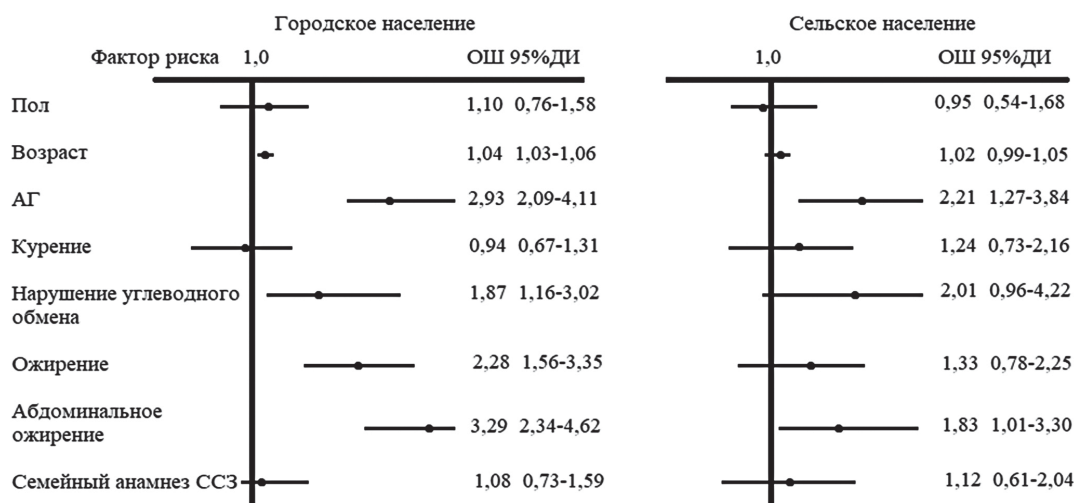


Рисунок 1. Ассоциации традиционных факторов сердечно-сосудистого риска с ДЛП в зависимости от типа поселения.

Picture 1. Associations of traditional cardiovascular risk factors with DLP depending on the type of settlement.

жителей высокий риск нарушений липидного обмена дополнительно определяли ожирение и нарушения углеводного обмена (рис. 1).

В настоящем исследовании продемонстрирована связь основных факторов риска ССЗ с ДЛП, в первую очередь возраста, АГ и абдоминального ожирения. Возраст – один из классических немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, с увеличением которого повышается риск возникновения различных заболеваний и патологических состояний. Данное исследование продемонстрировало, что ДЛП чаще всего наблюдается у лиц средней и старшей возрастных когорт, следовательно, данные группы требуют более тщательного наблюдения и скрининговых обследований. ДЛП и АГ – наиболее частое сочетание факторов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых событий и ухудшающих прогноз пациента. Это подтверждается исследованием J. Rubies-Prat et al. (2001 г.), в котором установлено, что различные нарушения липидного обмена согласуются с высоким риском ССЗ у пациентов с АГ [10]. При этом одновременная модификация этих факторов риска в значительной степени снижает смертность [15]. Помимо этого, данные маркеры склонны к взаимному отягощению. В работе T. Otsuka (2016 г.) показано, что различные ДЛП способны увеличивать риск возникновения повышенного уровня артериального давления. Наряду с АГ одним из ключевых факторов риска ССЗ является гипергликемия, инициирующая другие метаболические нарушения, в том числе, и нарушения липидного обмена. В конечном итоге приводящая к ухудшению прогноза пациента и повышению риска развития ССЗ. Связь ДЛП с ожирением и абдоминальным его типом неоспорима из-за сходных патогенетических механизмов и находит подтверждение в исследованиях WHO MONICA и HAPPIE, где у 59 % мужчин и 79 % женщин, имеющих абдоминальное ожирение, выявлена ДЛП [16].

Недоступность культурно-развлекательных объектов, как один из негативных параметров инфраструктуры, относящийся к неконвекционным маркерам риска, ассоциировался с различными нарушениями липидного обмена [ОШ=1,47; 95 % ДИ (1,03-2,10), $p=0,031$]. С развитием гипертриглицеридемии были связаны следующие нетрадиционные факторы: удаленность аптеки [ОШ=1,37; 95 % ДИ (1,04-1,79), $p=0,022$], большее время, затрачиваемое при ходьбе до банка [ОШ=1,43; 95 % ДИ (1,10-1,88), $p=0,007$] и дальнейшее расположение бакалеи [ОШ=1,40; 95 % ДИ (1,03-1,90) $p=0,024$]. Другие параметры инфраструктуры не показали каких-либо ассоциативных связей с ДЛП. При разделении популяции в зависимости от места проживания установлено, что недостаточное количество интересных мест, которые можно увидеть при

прогулке по окрестностям ассоциировалось с ДЛП у городских жителей [ОШ=1,62; 95 % ДИ (1,11-2,37) $p=0,011$], так же, как и неблагоприятный параметр инфраструктуры – недостаточность культурно-развлекательных объектов [ОШ=1,53; 95 % ДИ (0,98-2,37) $p=0,056$]. У жителей села не удалось выявить связь нетрадиционных факторов риска с нарушениями липидного обмена. Более подробные данные об ассоциации параметров инфраструктуры с ДЛП в популяциях города и села представлены в табл. 2.

У пациентов, имеющих сочетание факторов риска (ДЛП с ожирением), логистический регрессионный анализ выявил, что удаленное расположение таких объектов инфраструктуры, как магазин фруктов, банк, аптека, остановка общественного транспорта, место работы, были связаны с нарушениями липидного обмена. При этом часть из указанных параметров ассоциировалась только у городских жителей: удаленность магазина фруктов [ОШ=1,51; 95 % ДИ (1,03-2,20), $p=0,032$], дальнейшее расположение аптечного пункта [ОШ=1,53; 95 % ДИ (1,08-2,17), $p=0,014$]. В ходе исследования выявлены некоторые компоненты инфраструктуры, связанные с затруднением передвижения респондента по улице, которые также ассоциировались с нарушениями липидного обмена. При большом расстоянии между перекрестками (более 100 метров) и при малом количестве четырехсторонних перекрестков увеличивалась вероятность определения ДЛП [ОШ=1,29; 95 % ДИ (1,02-1,63) $p=0,023$] и [ОШ=1,48; 95 % ДИ (1,17-1,87), $p=0,0001$], соответственно. Аналогичные данные получены при нехватке безопасных пешеходных переходов: вероятность ДЛП увеличивалась при наличии этого неблагоприятного фактора [ОШ=1,53; 95 % ДИ (1,13-2,08), $p=0,005$]. Такой неконвекционный фактор, как отсутствие тротуаров, ассоциировался с нарушениями липидного обмена и ожирением [ОШ=1,78; 95 % ДИ (1,38-2,29), $p=0,0001$], при этом данная связь прослеживалась только у жителей города [ОШ=1,77; 95 % ДИ (1,13-2,79), $p=0,012$], как и при отсутствии тени от деревьев, падающей на проходимую часть [ОШ=1,34; 95 % ДИ (1,06-1,70), $p=0,012$].

Схожие результаты получились при выделении группы респондентов, имеющих нарушение липидного обмена и ожирение по абдоминальному типу. Недостаток объектов инфраструктуры и отсутствие интересных мест увеличивали вероятность развития ДЛП [ОШ=1,44; 95 % ДИ (1,09-1,89), $p=0,008$] и [ОШ=1,31; 95 % ДИ (1,02-1,69), $p=0,032$], соответственно. Удаленное расположение банка и остановки общественного транспорта также оказалось связано с высоким риском выявления нарушений липидного обмена [ОШ=1,37; 95 % ДИ (1,05-1,80), $p=0,022$] и [ОШ=1,51; 95 % ДИ (1,02-2,22), $p=0,031$].

Таблица 2

Ассоциации параметров инфраструктуры с ДЛП в зависимости от типа поселения

Table 2

Associations of infrastructure parameters with DLP depending on the type of settlement

Параметры инфраструктуры	Город			Село		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Удаленность бакалеи	0,83	0,49-1,40	0,504	1,06	0,50-2,22	0,875
Удаленность магазина одежды	0,96	0,63-1,46	0,874	1,18	0,49-2,58	0,697
Удаленность магазина фруктов	0,76	0,46-1,24	0,281	0,70	0,35-1,39	0,315
Удаленность ресторана	1,00	0,61-1,64	0,977	1,09	0,11-10,65	0,937
Удаленность банка	0,98	0,67-1,44	0,955	0,60	0,23-1,58	0,304
Удаленность аптеки	0,96	0,61-1,51	0,868	0,50	0,19-1,30	0,154
Удаленность остановки	1,39	0,57-3,37	0,462	1,29	0,63-2,62	0,487
Удаленность парка	1,14	0,75-1,74	0,517	1,40	0,50-3,90	0,513
Недостаток объектов инфраструктуры	1,13	0,70-1,82	0,612	1,17	0,61-2,24	0,627
Большое расстояние между перекрестками	0,71	0,49-1,04	0,082	1,47	0,78-2,78	0,223
Малое количество четырехсторонних перекрестков	1,20	0,80-1,80	0,363	0,98	0,50-1,94	0,961
Отсутствие тротуаров	1,03	0,57-1,84	0,913	0,49	0,19-1,22	0,124
Отсутствие тени от деревьев	0,97	0,62-1,50	0,901	0,64	0,25-1,61	0,346
Отсутствие интересных мест	1,62	1,11-2,37	0,011	0,77	0,39-1,51	0,458
Наличие мусора	0,92	0,62-1,39	0,722	1,28	0,63-2,57	0,485
Оживленное движение транспорта	1,07	0,73-1,58	0,704	1,72	0,81-3,65	0,157
Небезопасные пешеходные переходы	0,87	0,43-1,75	0,701	1,48	0,76-2,89	0,249
Плохое освещение улиц в ночное время	1,28	0,72-2,25	0,391	0,99	0,41-2,36	0,982
Высокий уровень преступности	0,97	0,58-1,60	0,907	2,22	0,50-9,79	0,286
Удаленность работы	0,76	0,43-1,34	0,355	0,74	0,32-1,71	0,491
Недостаток культурно-развлекательных объектов	1,53	0,98-2,37	0,056	1,10	0,55-2,18	0,783

Ассоциативную связь с указанными факторами риска ССЗ продемонстрировали такие неблагоприятные параметры инфраструктуры, как отсутствие тротуаров [ОШ=1,45; 95 % ДИ (1,10-1,91), p=0,007] и тени от деревьев, падающей на проходимую часть [ОШ=1,40; 95 % ДИ (1,08-1,81), p=0,009].

Наряду с традиционными факторами, риск развития ССЗ тесно связан и с другими неконвекционными маркерами. Неблагоприятный образ жизни людей, который определяется инфраструктурой места проживания, ассоциирован с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска, к которым относится ДЛП. В настоящем исследовании показана связь неблагоприятных параметров инфраструктуры с ДЛП в общей популяции населения Кемеровской области, а также отдельно среди городских и сельских жителей. Так, отмечено, что недоступность культурно-развлекательных объектов почти в 1,5 раза увеличивала шанс развития ДЛП в общей популяции, а также ряд неблагоприятных компонентов городского планирования, таких как удаленность аптеки, большее время, затрачиваемое при ходьбе до банка и дальнейшее расположение бакалеи, были ассоциированы с развитием гипертриглицеридемии. При

выделении групп в зависимости от места проживания были выявлены только два нетрадиционных фактора, связанных с ДЛП – недостаточное количество интересных мест, которые можно увидеть при прогулке по окрестностям и недостаточность культурно-развлекательных объектов. Немаловажные результаты были получены и при анализе связи неконвекционных факторов с ДЛП у пациентов, имеющих ожирение. У данной категории населения выявлены ассоциативные связи ДЛП с «неудобными» параметрами городского планирования, составляющие основу структуры района проживания: удаленность магазина фруктов, банка, аптеки, остановки общественного транспорта, места работы; большое расстояние между перекрестками; малое количество четырехсторонних перекрестков; недостаток безопасных пешеходных переходов; отсутствие тротуаров; отсутствие тени от деревьев, падающей на проходимую часть. При разделении популяции по месту проживания логистический анализ не показал каких-либо ассоциаций с данными параметрами у жителей сельских районов, в отличие от горожан.

При рассмотрении изучаемого фактора риска ССЗ с точки зрения этиопатогенеза, необходимо

подчеркнуть, что ДЛП – это нарушение обмена и выведения жиров, обусловленное чрезмерным их поступлением с пищей, приводящее к негативному влиянию липидов на организм. Достаточно часто данный фактор риска ССЗ определяется неправильным образом жизни и питанием населения, на которые оказывают немаловажное влияние параметры инфраструктуры. Несомненно, городская среда подразумевает более развитую инфраструктуру с точки зрения доступности объектов здравоохранения, способов передвижения, мест культурного развлечения, разнообразия магазинов и т.д., но в то же время определяет малоподвижный образ жизни населения, подверженность стрессам, неправильное питание. Исходя из этого, проживание в сельской местности может давать некоторые преимущества в отношении снижения риска развития ССЗ. Вероятно, по этой причине настоящее исследование продемонстрировало ассоциативную связь неблагоприятных параметров инфраструктуры с ДЛП в основном у жителей города, поскольку сельские оказались менее подвержены влиянию искусственной окружающей среды. Работы по изучению данной проблемы встречаются крайне редко, имеются лишь единичные исследования, показывающие негативное влияние неблагоприятных факторов инфраструктуры на ССЗ [17,18].

Заключение

Настоящее исследование доказало, что поведенческие факторы риска, опосредованные неблагоприятными параметрами инфраструктуры в конкретном регионе, подтвердили высокую роль их воздействия на один из традиционных факторов риска ССЗ – ДЛП. Необходимо признать важность городского планирования окружающей среды в отношении формирования здорового населения посредством воздействия на различные факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы «нетрадиционных» маркеров.

Литература / References

1. Шаханова АТ, Кожакметова ДК, Нуртазина АУ. Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии. Обзор литературы. *Наука и Здравоохранение*. 2017;(2):144-158. [Shakhanova AT, Kozhakhmetova DK, Nurtazina AU. The role of dyslipidemia, overweight and diet in the formation of cardiovascular risk in hypertension. *Science and Healthcare*. 2017;(2):144-158. (In Russian)]

2. Филиппов ЕВ, Баланова ЮА. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский совет*. 2015;12:104-110. [Filippov EV, Balanova YuA. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the

MERIDIAN-RO study). *Medical Council*. 2015;(12):104-105. (In Russian)] DOI: 21518/2079-701X-2015-12-104-105

3. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Jackuliakova D, Frysak Z, Orsag J, Novotny Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. *Biomedical papers*. 2013;157(1):41-9. DOI: 10.5507/bp.2012.046

4. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Руф РР, Петрова ММ, Шальнова СА. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):63-69. [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, Shalnova SA. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):63-69. (In Russian)]

5. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu C, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;(18):223. DOI: 10.1186/s12944-019-1170-9

6. Шляхто ЕВ, Звартау НЭ, Виллевалде СВ, Яковлев АН, Соловьева АЕ, Алиева АС, Авдонина НГ, Медведева ЕА, Федоренко АА, Кулаков ВВ, Карлина ВА, Ендубаева ГВ, Зайцев ВВ, Соловьев АЕ. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Alieva AS, Avdonina NG, Medvedeva EA, Fedorenko AA, Kulakov VV, Karlina VA, Endubaeva GV, Zaitsev VV, Soloviev AE. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russian)] DOI: 15829/1560-4071-2019-11-69-82

7. Максимов СА, Федорова НВ, Шаповалова ЭБ, Цыганкова ДП, Индукаева ЕВ, Артамонова ГВ. Характеристики инфраструктуры района проживания, влияющие на физическую активность населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):111-120. [Maksimov SA, Fedorova NV, Shapovalova EB, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Artamonova GV. The impact of environmental community profile on population physical activity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):111-120. (In Russian)] DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-111-120

8. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Балахонова ТВ, Гуревич ВС, Зелвеян ПА, Мураталиев ТМ, Мырзахметова ГШ, Суджаева ОА, Шек АБ, Азизов ВА, Горнякова НБ, Качковский

МА, Малышев ПП, Покровский СН, Соколов АА, Сумароков АБ, Обрезан АГ, Шапошник ИИ, Анциферов МБ, Аншелес АА, Аронов ДМ, Ахмеджанов НМ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галстян ГР, Галявич АС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерёгин СЯ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачёва ЕД, Недогода СВ, Олейников ВЭ, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Халимов ЮШ, Чазова ИЕ, Филиппов АЕ, Шестакова МВ, Якушин СС. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):6-29. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Zelveyan PA, Murataliev TM, Myrzakhmetova GS, Sudzhaeva OA, Shek AB, Azizov VA, Gornyakova NB, Kachkovsky MA, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Antsiferov MB, Ansheles AA, Aronov DM, Akhmedzhanov NM, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SYa, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Nedogoda SV, Olejnikov VE, Ragino YuI, Skibickij VV, Smolenskaya OG, Halimov YuS, Chazova IE, Filippov AE, Shestakova MV, Yakushin SS. 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. (In Russian)] DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29

9. Самородская ИВ, Болотова ЕВ, Бойцов СА. Актуальные вопросы классификации ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):103-110. [Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Current issues of obesity classification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):103-110. (In Russian)] DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-103-110

10. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Руф РР, Петрова ММ, Шальнова СА. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):63-69. [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):63. (In Russian)] DOI:10.17116/profmed20182105163

11. Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология*. 2020;16(5). [Dyslipidemia: Difficulties in Reducing Cardiovascular Risk. Effective pharmacotherapy. *Cardiology and Angiology*. 2020;16(5). (In Russian)]

12. Филиппов ЕВ, Якушин СС, Петров ВС. Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование МЕРИДИАН-РО). *Клиницист*. 2016;10(3):32-40. [FilippovEV, Yakushin SS, Petrov VS. Dyslipidemias and their association with chronic non-infectious diseases (MERIDIAN-RO study). *The Clinician*. 2016;10(3):32-40. (In Russian)] DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40

13. Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубочева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YI, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YV, Ilyin VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(1):15-23. (In Russian)] DOI: 10.17116/profmed201619115-23

14. Rubies-Prat J, J Ordóñez-Llanos, Martin S, Blanco-Vaca F, Molina L, Goday A, Pedro-Botet J. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2001;23(6):489-500 DOI: 10.1081/ceh-100104240

15. Václavík J. Dyslipidemia and hypertension – what to worry about more? *Vnitřní lékařství*. 2018;64(4):395-401.

16. Копылов ВЮ. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома. *Атеросклерозидислипидемии*. 2020;2(39):26-32. [Kopylov VY. Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in individuals with dyslipidemia associated with obesity complications of type 2 diabetes, when taking simvastatin, in the aspect of

cardio-renal syndrome. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2020;2(39):26-32. (In Russian)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004).

17. Nieuwenhuijsen MJ. Influence of urban and transport planning and the city environment on cardiovascular disease. *Nature reviews cardiology*. 2018;15(7):432-438 DOI: 10.1038/s41569-018-0003-2.

18. Yeager RA, Smith TR, Bhatnagar A. Green environments and cardiovascular health. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(4):241-246 DOI: 10.1016/j.tcm.2019.06.005.

Сведения об авторах

Мулера Татьяна Александровна, д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3843)324529; e-mail: mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

Газиев Тимур Фларитович, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(999)6485212; e-mail: gaziev.tim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3840-744X>

Баздырев Евгений Дмитриевич, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, д. м. н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644240; e-mail: edb624@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Индукеева Елена Владимировна, старший научный сотрудник, к.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: indelen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>

Цыганкова Дарья Павловна, научный сотрудник, к.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Нахратова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: nahratovao.v@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Агиенко Елена Сергеевна, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)345391; e-mail: agieas@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5521-4653>

Артамонова Галина Владимировна, руководитель отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел.: +7(3842)644573; e-mail: artamonova@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Author information

Tatyana A. Mulero, Dr.Med.Sci., Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(960)9063656; e-mail: mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

Timur F. Gaziev, research laboratory assistant, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(999)6485212; e-mail: gaziev.tim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3840-744X>

Evgeny D. Bazdyrev, Dr.Med.Sci., Head of the Laboratory for the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Disease Medical Care Optimization Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644240; e-mail: edb624@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>

Elena V. Indukaeva, Cand.Med.Sci., Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: indelen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>

Daria P. Tsygankova, Cand.Med.Sci., Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>

Olga V. Nahratova, Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: nahratovao.v@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>

Alena S. Agienko, research laboratory assistant, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)345391; e-mail: agieas@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5521-4653>

Galina V. Artamonova, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Deputy Director for Research at the Federal State Budgetary Institution, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy boulevard, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(3842)644573; e-mail: artamonova@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Дата поступления: 13.10.2022

Дата рецензирования: 18.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 13 October 2022

Revision Received 18 November 2023

Accepted 30 November 2023

© ПАХОМОВА Р. А., КЛИМЕНКО К. В., КОЗЛОВ В. В.

УДК: 616.61-089

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-84-88

Отдаленные результаты оригинального хирургического способа лечения пилонидальной кисты копчика

Р. А. Пахомова¹, К. В. Клименко², В. В. Козлов³

¹ «Росбиотех» Медицинский институт непрерывного образования, Москва 125080, Российская Федерация

² Клиника пластической хирургии Revitalife, Москва 119361, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты лечения нового хирургического способа лечения пилонидальной кисты копчика.

Материал и методы. Основную группу составили 32 пациента, получавшие стандартное и общепринятое лечение ПКК в России. Группу сравнения включили 31 пациент, которым выполнено авторское лечение ПКК (патент RU 2 760 094). Группы были сопоставимы по возрасту, диагнозу при поступлении. Оценку результатов сравнивали в отдаленном периоде.

Результаты. В результате использования нового метода уменьшаются срок эпителизации ран, стационарного лечения и неработоспособность пациентов, уменьшается количество послеоперационных осложнений, существенно улучшается качество жизни, а также улучшается косметический результат операции.

Заключение. Новый хирургический метод лечения повышает качество жизни, снижает риск возникновения рецидивов.

Ключевые слова: хирургическое лечение пилонидальной кисты копчика, киста копчика, оперативное лечение, хирургия кисты копчика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Пахомова РА, Клименко КВ, Козлов ВВ. Отдаленные результаты оригинального хирургического способа лечения пилонидальной кисты копчика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):84-88. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-84-88

Long-term outcomes of the new surgical method for treatment of pilonidal coccyx cyst

R. A. Pakhomova¹, K. V. Klimentko², V. V. Kozlov³

¹ «Rosbiotech» Medical Institute of Continuing Education, Moscow, Russian Federation, 125080

² Clinic of plastic surgery Revitalife, Moscow, Russian Federation, 119361

³ THE FIRST Moscow State Medical University named after I. M. Sechenova, Moscow, Russian Federation, 119991

The aim of the research. To assess long-term outcomes of a new surgical method for treatment of pilonidal coccyx cyst.

Material and methods. The main group was formed from 32 patients who received standard and generally accepted treatment against PCC in Russia. The comparison group included 31 patients who received proprietary treatment against PCC (patent RU 2 760 094). The groups were of comparable age and diagnosis on admission. The evaluation of the results was compared in the long-term period.

Results. As a result of using the new method, the time of wound epithelisation, inpatient treatment and the the patients' incapacity to work decrease, the number of postoperative complications is reduced, the quality of life is significantly improved as well as the cosmetic result of the surgery.

Conclusion. The new surgical treatment method improves quality of life and reduces the risk of recurrence.

Key words: surgical treatment of pilonidal coccyx cyst, coccyx cyst, surgical treatment, coccyx cyst surgery.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pakhomova RA, Klimentko KV, Kozlov VV. Long-term outcomes of the new surgical method for treatment of pilonidal coccyx cyst. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):84-88. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-84-88

Введение

Хирург А. Anderson в 1847 году впервые описал метод хирургического лечения пилонидальной кисты копчика (ПКК), с этого момента операция неоднократно изменена и модернизирована. После иссечения ПКК образуется макрополость, о способе закрытия которых всегда много споров в сообществе хирургов.

Указанные факты свидетельствуют о несистемном использовании различных оперативных методов в хирургической тактике при лечении пациентов с ПКК. Это может быть связано с отсутствием четких

и унифицированных рекомендаций или неоднозначностью показаний к тому или иному оперативному подходу [3, 5, 7, 15]. Самым распространенным хирургическим методом лечения пилонидальной кисты копчика является ее полное иссечение. При этом процедура включает удаление кисты вместе с ее содержимым и подшивание краев раны ко дну. Это позволяет предотвратить повторное образование кисты и способствует заживлению раны. Хирургическое удаление пилонидальной кисты может выполняться различными подходами, включая традиционное открытое удаление, минимально инвазивные методы,

такие как лапароскопическая или радиочастотная абляция. Однако подшивание краев раны ко дну остается принципиальным компонентом в процедуре, чтобы обеспечить заживление раны и предотвратить рецидивы. Этот метод связан с очень долгим периодом восстановления послеоперационной раны до 4-6 недель. В связи с этим многие хирурги пытаются найти новые способы хирургической терапии пациентов с ПКК [1, 4, 11, 15].

Однако для эффективного и безопасного лечения ПКК необходима систематизация и стандартизация хирургической тактики. Это может быть достигнуто разработкой рекомендаций и протоколов для различных случаев ПКК, а также проведением дальнейших исследований для определения оптимальных методов и подходов. Важно учитывать, что принятие решений о хирургическом подходе должно основываться на индивидуальной оценке пациента и обсуждении этого вопроса в междисциплинарной команде, включающей хирургов, анестезиологов и других соответствующих специалистов. Это позволит обеспечить наилучшие результаты лечения и улучшить прогноз для пациентов с ПКК.

Анатомическая конфигурация послеоперационной раны может оказывать значительное влияние на результаты лечения пациентов с пилонидальной кистой копчика. В случае иссечения межъягодичной складки и использования предложенных швов для закрытия раны может возникнуть натяжение кожных лоскутов, что может привести к нежелательным последствиям и повышенной частоте рецидивов болезни. Действительно, количество рецидивов пилонидальной кисты может достигать 30 % при использовании данного подхода. Это объясняется возможным неполным удалением кисты, появлением свищей или расхождением раневых краев. В результате, рецидивы могут возникать после операции из-за сохранения источника инфекции или неполного заживления раны. Для улучшения результатов лечения и снижения частоты рецидивов, могут быть предложены различные техники и подходы. Это может включать более широкое удаление кисты, более тщательное изучение анатомии, использование более адекватных методов ушивания раны, включая кожную пластику. Кроме того, применение лазерных или радиочастотных методов также может быть рассмотрено для более точного удаления тканей и минимизации риска рецидива. Тем не менее, определение и выбор оптимальной методики требует индивидуального подхода и оценки особенностей каждого пациента. Также важно, чтобы проводимые лечения были основаны на клинической базе и следовали рекомендациям профессиональных клинических организаций для достижения наилучших результатов лечения пациентов с пилонидальной кистой [2, 10, 12, 14].

Для устранения этих проблем часть хирургов предлагают проводить латерализацию раны и выполнять операцию с помощью техники перемещения кожи. Однако когда линия шва перемещается со средней линии, сформированный рубец, расположенный в интимной области человека нередко грубеет, что дает неудовлетворительный косметический эффект [6, 8, 9, 13].

Цель исследования: оценить отдаленные результаты лечения нового хирургического способа лечения пилонидальной кисты копчика.

Материал и методы

Проведенное исследование, основанное на анализе хирургического лечения 63 пациентов с пилонидальной кистой копчика, является одноцентровым, рандомизированным и проспективным, что позволяет установить причинно-следственную связь и более надежно оценить эффективность лечения.

В исследовании была проведена рандомизация пациентов между основной группой и группой сравнения. В основную группу вошли 32 пациента, которым было выполнено радикальное иссечение пилонидальной кисты копчика (КПП). Средний возраст пациентов этой группы составил $25 \pm 6,8$ лет. Мужчин было 21 (62,6 %), женщин 11 (34,4 %). Группу сравнения составил 31 пациент, которым было выполнено иссечение КПП авторским методом. Средний возраст данных пациентов составил $26,4 \pm 6,7$ лет. Мужчин было 21 (67,7 %), женщин 10 (32,3 %). Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не выявлено ($p > 0,05$).

Авторский способ профилактики и лечения образования грубых послеоперационных келоидных рубцов межъягодичной борозды, после ранее выполненных хирургических оперативных вмешательств в крестцово-копчиковой области по поводу иссечения пилонидальной кисты копчика обычным способом. Использование мультизубчатого встречного кожного лоскута, латерализация или смещение послеоперационного рубца от срединной линии, а также заполнение глубины межъягодичной борозды собственной жировой тканью (липотрансферная аугментация мужъягодичной борозды) (патент RU 2 760 094).

Обследование всех пациентов, госпитализированных в стационар, было выполнено в соответствии с медицинскими стандартами. Кроме общепринятых методов исследования, таких как сбор анамнеза, осмотр, пальпация и ректороманоскопия, были использованы дополнительные методы диагностики для более точного определения диагноза пилонидальной кисты копчика. Зондирование пуговчатым зондом свищевых ходов является одним из методов для исследования путей дренажа и распространения

инфекции в окружающих тканях. Это позволяет определить характер и местоположение патологического процесса. Введение контрастного раствора метиленового синего в свищевые ходы может быть использовано для визуализации путей дренажа и позволяет уточнить анатомию кисты и свищевых ходов, что важно для планирования хирургического вмешательства. Ультразвуковое исследование мягких тканей крестцово-копчиковой области является неинвазивным методом, который может помочь оценить размер и структуру кисты, а также выявить наличие соответствующих изменений в окружающих тканях. Использование дополнительных методов диагностики позволяет поставить более точный и полный обзор патологического процесса, что может помочь в выборе оптимального плана лечения пациентов с пилонидальной кистой копчика.

Все больные обследованы согласно клиническим рекомендациям, утвержденным МЗ РФ.

В описательной статистике количественных признаков использовали средние арифметические (M) и средние квадратические отклонения (SD). Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения, процентные показатели и стандартные ошибки (m). Анализ нормальности распределения в группах проводили по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественным параметрам выполняли по критерию Стьюдента (t). Значимость различий между качественными характеристиками выборок оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в рамках пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что 59 (94 %) из 63 пациентов, которым была выполнена операция, были прослежены в течение 6-30 месяцев после операции. Частота посещений клиники составляла раз в 7-10 дней до полного заживления раны. В рамках контрольных осмотров проводился сбор жалоб, оценка состояния раны и коррекция консервативной послеоперационной терапии. Это свидетельствует о проведении систематического и длительного наблюдения за пациентами после операции для оценки эффективности лечения, выявления возможных осложнений и проведения необходимого лечения и коррекции. Продолжительное наблюдение и контроль позволяют своевременно реагировать на изменения состояния пациентов и обеспечить оптимальный результат лечения.

В оценке отдаленных результатов лечения пациентов с пилонидальной кистой копчика использовались

следующие критерии: 1. Жалобы пациентов: были собраны данные о наличии или отсутствии жалоб после проведенного лечения. Это может включать оценку болевых ощущений, дискомфорта или других симптомов, связанных с пилонидальной кистой копчика. 2. Наличие или отсутствие рецидива заболевания: была оценена частота повторного появления пилонидальной кисты после проведенного хирургического лечения. Если киста вновь обнаруживалась, то это было записано как рецидив. 3. Инструментальное обследование: для контроля и оценки результатов лечения проводилась ультразвуковая диагностика мягких тканей крестцово-копчиковой области. Это позволяло оценить эпителизацию послеоперационных ран, а также выявить возможные остаточные изменения или рецидивы пилонидальной кисты. 4. Критерии выздоровления: для определения полного выздоровления пациентов учитывалось отсутствие жалоб и полная эпителизация послеоперационных ран.

Понятно, что для оценки отдаленных результатов лечения пациентов с пилонидальной кистой копчика использовалась комбинация различных критериев, которые включали рассмотрение указанных ранее факторов, таких как эпителизация раны, наличие жалоб и состояние местного статуса. Такой подход позволял получить информацию об эффективности проведенного лечения и определить наличие возможных осложнений или рецидивов. Оценка отдаленных результатов является важной частью послеоперационного наблюдения и позволяет определить долгосрочное влияние лечения на состояние пациента и предпринимать необходимые меры в случае возникновения осложнений или рецидивов.

После того, как раны были заживлены у 46 (73 %) пациентов полностью, не было жалоб. Периодически возникает дискомфорт в послеоперационной области и неудовлетворенность косметическому эффекту было у 17 (27 %) пациентов (табл. 1).

В результате статистической обработки полученных результатов, выявлено статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$). Рецидив клинической картины заболевания возник у 3 (9,4 %) пациентов основной группы.

Таблица 1

Жалобы пациентов в отдаленном послеоперационном периоде

Table 1

Patients' complaints in the long-term postoperative period

Жалобы пациентов	Основная группа	Группа сравнения	p
Периодически возникающий дискомфорт в крестцовокопчиковой области	-	7±2,7	0,459
Неудовлетворенность косметическим эффектом	-	10±3,6	0,226

Оценка качества жизни пациентов после операции с использованием опросника SF-36 является важным и объективным методом. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, отражающих различные аспекты физического и психического состояния, включая физическую активность, болевые ощущения, общее состояние здоровья, психический стресс и социальную функцию. В исследовании пациентам было предложено заполнить анкету SF-36 дважды: до операции и через 10 дней после операции. Это позволяло оценить изменения в качестве жизни пациентов после хирургического вмешательства. Срок в 10 дней после операции был выбран для получения ранней оценки результатов и влияния операции на качество жизни.

Заполнение анкеты SF-36 позволяет получить числовую оценку различных аспектов качества жизни пациентов и сравнить результаты до и после операции. Это дает возможность оценить эффективность лечения, влияние операции на физическое и психическое состояние пациента, а также оценить эффекты на социальные и ролевые функции. Опросник SF-36 является широко используемым инструментом для оценки качества жизни в медицинских исследованиях. Его использование позволяет получить качественные данные о восстановлении пациентов после операции и оценить влияние вмешательства на их общее благополучие и физическую и психическую функцию.

Через 10 дней после операции, анкету заполнили 59 (94 %) человек (табл. 2).

Таблица 2

Средние показатели психологического и физического компонентов здоровья по шкале SF-36 в основной группе и группах сравнения на 10 день после операции

Table 2

Mean parameters of psychological and physical health components according to the SF-36 scale in the main and the comparison groups on day 10 after surgery

	Основная группа	Группа сравнения	P
Психологический компонент здоровья			
Жизненная активность (ЖА)	71,4±4,3	84,5±6,2	<0,001
Социальное функционирование (СФ)	29,7±9,6	52,6±8,4	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)	65,7±16,7	71,9±12,4	0,100
Психическое здоровье (ПЗ)	81,7±4,3	84,3±6,2	0,057
Физический компонент здоровья			
Физическое функционирование (ФФ)	62,5±9,1	71,6±6,5	<0,001
Ролевое физическое функционирование (РФФ)	18,1±12,2	25,4±11,2	0,016
Боль (Б)	43,1±9,4	54,7±4,7	<0,001
Общее здоровье (ОЗ)	68,7±7,6	77,2±7,9	<0,001

По данным Шкалы психического здоровья, также отмечены довольно высокие баллы по группам сравнения, такие показатели свидетельствуют о том, что после операции пациенты не страдали депрессией и тревожными переживаниями. Показатели жизненной активности отражают такие качества, как полноту сил и энергии у пациентов после операции отражают статистически значимую разницу.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что пациенты, прошедшие авторское хирургическое лечение, имели статистически значимо более высокие показатели социальной активности на всем протяжении послеоперационного периода. Это означает, что их физическое и эмоциональное состояние было лучше, что позволило им проводить больше времени с семьей, друзьями и сохранять социальную активность. Показатель общего состояния здоровья также играет важную роль в оценке результатов лечения. Он позволяет оценить, как пациенты оценивают своё текущее состояние здоровья и их перспективы выздоровления. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии авторского хирургического лечения на показатели социального функционирования и общего состояния здоровья у пациентов с пилонидальной кистой копчика.

Использование Ванкуверской шкалы (1990) для оценки качества рубцов предоставляет возможность оценить различные физические параметры, связанные с процессом заживления раны, косметическим эффектом и функциональным состоянием кожи образовавшегося рубца. Для измерения высоты и толщины рубца, в исследовании использовалась прозрачная пластиковая линейка длиной 10 см. Это позволяет провести объективную оценку физических характеристик рубца, включая его высоту, толщину и другие параметры. Оценка качества рубцов играет важную роль в долгосрочном наблюдении реабилитации пациентов, позволяет оценить эффективность лечения и принять соответствующие меры для улучшения косметического и функционального результата.

Параметры оценивали в баллах (табл. 3).

Таблица 3.

Ванкуверская шкала

Table 3

Vancouver scale

	Основная группа	Группа сравнения	p
Пигментация	63,2±13,4	18,1±9,5	<0,001
Васкуляризация	46,6±23,8	27,7±8,3	<0,001
Эластичность	120,3±53,1	17,3±4,7	<0,001
Высота/толщина	68,1±21,6	24,1±8,5	<0,001

По Ванкуверской шкале статистически значительно отличается результатами лечения, удовлетворением послеоперационного рубца в группе сравнения, в отличие от основной группы.

Выводы

Новое хирургическое лечение и профилактика образования грубого послеоперационного келоидного рубца межъягодичной борозды, по сравнению с обычными методами иссечения пилонидальной кисты копчика, дает статистически значимо положительные отдаленные результаты хирургического лечения.

Литература / References

1. Harries RL, Alqallaf A, Torkington J, Harding KG. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *International Wound Journal*. 2019;16(2):370–8. DOI: 10.1111/iwj.13042
2. Gul VO, Destek S. Sinusectomy and primary closure versus excision and primary closure in pilonidal sinus disease: a retrospective cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(6):1117–24. DOI: 10.1007/s00384-020-03575-1
3. Umesh V, Sussman RH, Smith J, Whyte C. Long term outcome of the Bascom cleft lift procedure for adolescent pilonidal sinus. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018;53(2):295–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.036
4. Dessily M, Charara F, Ralea S, Alle JL. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience. *Acta Chirurgica Belgica*. 2017;117(3):164–8. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285
5. Algazar M, Zaitoun MA, Khalil OH, Abdalla WM. Sinus laser closure (SiLaC) versus Limberg flap in management of pilonidal disease: A short-term non-randomized comparative prospective study. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45(1):179–183. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.04.026
6. Sluckin TC, Hazen SMJA, Smeenk RM, Schouten R. Sinus laserassisted closure (SiLaC®) for pilonidal disease: results of a multicenter cohort study. *Techniques in Coloproctology*. 2022; 26(2):135–41. DOI: 10.1007/s10151-021-02550-4
7. Pronk AA, Smakman N, Furnee EJB. Short-term outcomes of radical excision vs. phenolisation of the sinus tract in primary sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a randomized-controlled trial. *Techniques in Coloproctology*. 2019; 23(7):665–73. DOI: 10.1007/s10151-019-02030-w
8. Yardimci VH. Outcomes of Two Treatments for Uncomplicated Pilonidal Sinus Disease: Karydakias Flap Procedure and Sinus Tract Ablation Procedure Using a 1,470 nm Diode Laser Combined With Pit Excision. *Lasers in surgery and medicine. United States*. 2020;52:848–54. DOI: 10.1002/lsm.23224
9. Dessily M, Dziubeck M, Chahidi E, Simonelli V. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. *Techniques in Coloproctology*. 2019;23(12):1133–40. DOI: 10.1007/s10151-019-02119-2

10. Cahais J. Endoscopic pilonidal sinus disease treatment (EPSiT). *Journal of Vascular Surgery*. 2021;158(4):337–42. DOI: 10.1016/j.jvscsurg. 2021.02.008

11. Milone M, Velotti N, Manigrasso M, Milone F, Sosa Fernandez LM, De Palma GD. Video-assisted ablation of pilonidal sinus (VAAPS) versus sinusectomy for treatment of chronic pilonidal sinus disease: a comparative study. *Updates in Surgery*. 2019;71(1):179–83. DOI: 10.1007/s13304-018-00611-2

12. Popeskou SG, Pravini B, Panteleimonitis S, Ferrario di Tor Vajana A, Vanoni A, Schmalzbauer M, Posabella A, Christoforidis D. Correction to: Conservative Sinusectomy vs. excision and primary off-midline closure for pilonidal disease: a randomized controlled trial. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(7):1201. DOI: 10.1007/s00384-020-03620-z

13. Papagiannopoulos IA, Zarogoulidis P. US Guided Si.La.D. A new technique for minimally invasive pilonidal disease treatment, using ultrasound guided laser ablation. *Expert Review of Medical Devices*. 2021;18(8):811–4. DOI: 10.1080/17434440.2021.1943362

14. Pappas AF, Christodoulou DK. A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: a prospective large series of patients. *The Association of Coloproctology of Great Britain*. 2018; 20(8):O207–14. DOI: 10.1111/codi.14285

15. Georgiou GK. Outpatient laser treatment of primary pilonidal disease : the PiLaT technique. *Techniques in Coloproctology*. 2018;22(10):773–8. DOI: 10.1007/s10151-018-1863-5

Сведения об авторах

Пахомова Регина Александровна, д. м. н., доцент, «Росбиотех» Медицинский институт непрерывного образования, заведующая кафедрой пластической хирургии; адрес: Российская Федерация, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; тел: +7(902)9423912, e-mail: PRA5555@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Клименко Константин Владимирович, Клиника пластической хирургии Revitalife, хирург; адрес: Российская Федерация, 119361 г. Москва, ул. Большая Очаковская, д. 31; тел: +7(902)9423912, e-mail: kklimenko777@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0001-1847-2028>

Козлов Василий Владимирович, к. м. н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: +7(916)3768808; e-mail: gkns_100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Author information

Regina A. Pakhomova, Dr.Med.Sci., Associate Professor, «Rosbiotech» Medical Institute of Continuing Education, Head of the Department of Plastic Surgery; Address: bld. 11, Volokolamskoye шоссе, Moscow, Russian Federation 125080, Phone: +7(902)9423912, e-mail: PRA5555@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Konstantin V. Klimenko, Clinic of Plastic Surgery Revitalife, surgeon; Address: bld. 31, st. Bolshaya Ochakovskaya st., Moscow, Russian Federation 119361; Phone: +7(902)9423912, e-mail: kklimenko777@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0001-1847-2028>

Vasily V. Kozlov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, associate professor of the Department of Public Health and Health named after N.A. Semashko, First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenova; Address: 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7(916)3768808; e-mail: gkns_100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Дата поступления: 23.09.2023
Дата рецензирования: 18.11.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 23 September 2023
Revision Received 18 November 2023
Accepted 30 November 2023

© ДУПЛЯКОВА П. Д., ПАВЛОВА Т. В., ДУПЛЯКОВ Д. В.

УДК 616.127-005.8-053.9-036.8

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-89-94

Стратегия ведения и исходы инфаркта миокарда у пациентов 90 лет и старше

П. Д. Дуплякова¹, Т. В. Павлова^{1,2}, Д. В. Дупляков^{1,2}¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара 443070, Российская Федерация²Самарский государственный медицинский университет, Самара 443099, Российская Федерация

Цель исследования. изучение госпитальных и отдаленных исходов у пациентов с инфарктом миокарда старше 90 лет в зависимости от стратегии ведения.

Материал и методы. По дизайну исследование было ретроспективным, одноцентровым. За период 01.2013–12.2020 гг. в Самарский областной кардиологический диспансер им. В. П. Полякова было госпитализировано 183 пациента с диагнозом ИМ в возрастной группе 90 лет и старше, средний возраст 91,7 года (90–100), женщин 71,6 %. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выбранной стратегии ведения – консервативной или инвазивной. Группа 1 включала пациентов на оптимальной медикаментозной терапии (n=146), средний возраст 91,8 (90–100) год, женщин 107 (73,3 %). В группу 2 вошли пациенты, которым помимо оптимальной медикаментозной терапии были проведены КГ и, при наличии показаний – ЧКВ (n=37), средний возраст 91,1 (90–96) года, женщин 24 (64,9 %).

Результаты. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам. Госпитальная летальность среди пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше была выше в группе консервативной стратегии по сравнению с группой инвазивной стратегии – 36,3 % против 10,8 % (p=0,003). Летальность в течение года после выписки из стационара составила 30,8 % (45 человек) в группе консервативного ведения и 32,4 % (12 человек) – в группе инвазивного ведения (p=0,85). В итоге, в группе оптимальной медикаментозной терапии умерло 98 человек (67,1 %), в то время как в группе инвазивного лечения – 16 (43,2 %) (p=0,007). Продолжительность жизни составила 103,75 дня для пациентов из группы инвазивного подхода и 122,5 дня для группы консервативной стратегии (p=0,57).

Заключение. Инвазивная тактика ведения пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше сопровождается снижением госпитальной и годичной летальности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, пожилые, девяностолетние, оптимальная медикаментозная терапия, реваскуляризация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дуплякова П. Д., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Стратегия ведения и исходы инфаркта миокарда у пациентов 90 лет и старше. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):89-94. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-89-94

Management strategy and outcomes of myocardial infarction in patients aged 90 years and older

P. D. Duplyakova¹, T. V. Pavlova^{1,2}, D. V. Duplyakov^{1,2}¹V. P. Polyakov Samara regional clinical cardiology dispensary, Samara 443070, Russia Federation²Samara State Medical University, Samara 443099, Russia Federation

The aim of the research. To study in-hospital and long-term outcomes in patients with myocardial infarction aged over 90 years depending on the management strategy.

Material and methods. Design-wise, the work was a retrospective single-centre study. Within the period from 01.2013 to 12.2020, 183 patients in the age group of 90 years and older were hospitalised with MI in the Samara Regional Cardiological Dispensary. The mean age was 91.7 years (90–100), 71.6 % women. The patients were divided into two groups depending on the chosen management strategy: conservative or invasive. Group 1 included patients receiving optimal drug therapy (n=146), mean age 91.8 (90–100) years, 107 (73.3 %) women. Group 2 included patients who, in addition to optimal drug therapy, underwent CG and, if indicated, PCI (n=37), the mean age was 91.1 (90–96) years, 24 (64.9 %) women.

Results. The groups were comparable in clinical characteristics. In-hospital mortality among patients with MI aged 90 years and older was higher in the conservative strategy group compared to the invasive strategy group: 36.3 % versus 10.8 % (p = 0.003). One-year mortality within a year after discharge from the hospital was 30.8 % (45 patients) in the conservative management group and 32.4 % (12 patients) in the invasive management group (p=0.85). As a result, 98 patients (67.1 %) died in the optimal drug therapy group, while 16 (43.2 %) died in the invasive treatment group (p = 0.007). Life expectancy was 103.75 days for patients in the invasive approach group and 122.5 days for the conservative strategy group (p=0.57).

Conclusion. Invasive strategy for management of MI patients aged 90 years and older is accompanied by a decrease in hospital and one-year mortality.

Key words: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, elderly, nonagenarians, optimal drug therapy, revascularisation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Duplyakova PD, Pavlova TV, Duplyakov DV. Management strategy and outcomes of myocardial infarction in patients aged 90 years and older. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):89-94. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-89-94

Введение

Старение является одним из основных факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В настоящее время именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими причинами смертности во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 2015 по 2050 год доля мирового населения в возрасте старше 60 лет увеличится почти вдвое и составит 22 % [2]. К 2030 году ожидаемая продолжительность жизни женщин сможет преодолеть 90-летний барьер – уровень, который считали недостижимым на рубеже XXI века [3]. По мере увеличения возраста происходят изменения всех органов и систем организма. Структурная перестройка в стареющих артериях включает фрагментацию эластина, накопление коллагена и потерю медиальных гладкомышечных клеток, что приводит к снижению податливости сосудов и повышению жесткости артерий. Еще одним характерным признаком старения сосудов является эндотелиальная дисфункция – основная движущая сила атерогенеза, лежащего в основе развития ИМ и инсульта [3]. Выраженность этих процессов усугубляется по мере старения организма и, в совокупности, способствует не только повышению риска развития острых сердечно-сосудистых эпизодов, но и более тяжелому их течению. Так, частота острых коронарных синдромов (ОКС) прогрессивно увеличивается с возрастом, являясь основной причиной смертности и заболеваемости в этой популяции [4]. Пациенты пожилого возраста имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, и с каждым десятилетием жизни риск внутрибольничных осложнений возрастает на 75 % [5].

Старческий возраст, как правило, является критерием исключения из клинических исследований, и доля таких лиц даже в клинических регистрах остается низкой. Именно поэтому к настоящему моменту данных об оптимальных подходах к лечению ОКС в данной возрастной группе мало, что в реальной клинической практике приводит к сложностям в отношении выбора стратегии ведения пациентов 90 лет и старше. Целью нашего исследования являлось изучение госпитальных и отдаленных исходов (в течение первого года после индексного события) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) старше 90 лет в зависимости от выбранной стратегии ведения (консервативной или инвазивной).

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер и проводилось на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова» и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

В целом за период с 2013 года по 2020 год было госпитализировано 183 пациента с диагнозом ИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST) в возрасте 90 лет и старше. Средний возраст составил 91,7 года (90–100), доля женщин – 71,6 %.

В связи с отсутствием четких рекомендаций по ведению пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше, решение о возможности инвазивной стратегии принималось кардиокомандой в составе кардиолога, реаниматолога и врача РХДЛМ. В случае подписанного отказа от инвазивного лечения и/или наличия противопоказаний, пациентам выбиралась консервативная тактика. Всем больным, включенным в исследование, за период госпитализации была подобрана оптимальная медикаментозная терапия, согласно действующим на тот момент времени клиническим рекомендациям.

Для внесения информации о пациентах была создана база данных в программе MS Excel. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистической программы SPSSv26. При расчете описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие распределения нормальному при помощи тестов Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (ДИ). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Майера. Порогом отсека для уровня значимости при проверке статистических гипотез было выбрано значение $p < 0,05$. При анализе госпитальных исходов у каждого пациента учитывалось одно максимально неблагоприятное событие.

Результаты и обсуждение

Всего за период с января 2013 г. по декабрь 2020 г. было госпитализировано 183 пациента в возрасте ≥ 90 лет с диагнозом ИМ, из них у 104 (56,8 %) пациентов был диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), а у оставшихся 79 (43,2 %) пациентов инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). В зависимости от выбранной стратегии

Клиническая характеристика пациентов

Table 1

Clinical characteristics of the patients

Параметры	Консервативная n=146	Инвазивная (КГ+ЧКВ) n=37	p
Возраст, лет (Me [IQR];(min-max))	91,8 [90-93 ; (90-100)	91,1 [90-91] ; (90-96)	0,051
Пол, женщины (абс./%)	107 (73,3 %)	24 (64,9 %)	0,310
ИМпST (абс./%)	81 (55,5 %)	23 (62,2 %)	0,464
ИМбпST (абс./%)	65 (44,5 %)	14 (37,8 %)	0,464
Впервые возникшая ИБС (абс./%)	53 (36,3 %)	9 (24,3 %)	0,169
ХСН в анамнезе (абс./%)	56 (38,4 %)	8 (21,6 %)	0,057
Инсульт в анамнезе (абс./%)	15 (10,3 %)	7 (18,9 %)	0,161
ФП (абс./%)	42 (28,7 %)	13 (35,1 %)	0,450
ЗПА в анамнезе (абс./%)	24 (16,4 %)	5 (13,5 %)	0,804
ХБП (абс./%)	86 (58,9 %)	17 (45,9 %)	0,615
Курение (абс./%)	0	0	–
СД (абс./%)	24 (16,4 %)	3 (8,1 %)	0,555
ГБ (абс./%)	141 (96,6 %)	37 (100 %)	0,585

Примечание: различие показателей статистически значимо при $p < 0,05$. Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ведения пациенты были разделены на группы консервативного лечения и группу инвазивной тактики ведения (КГ + ЧКВ). По основным клиническим характеристикам между группами не было выявлено статистически значимых различий (табл. 1). Можно только отметить, что пациенты инвазивной стратегии оказались младше ($p=0,051$) и реже страдали ХСН ($p=0,057$). Интересно, что до возраста 90 лет не дожил ни один курящий пациент.

Оптимальная медикаментозная терапия была назначена всем пациентам, включенным в исследование. Достоверных различий по назначенным препаратам между группами инвазивной стратегии и консервативной стратегии не было.

На догоспитальном этапе или по решению кардиокоманды в стационаре тромболитическая терапия была проведена 27 (26 %) пациентам с ИМпST, средний возраст 91,7 (90-95) лет, женщин 74 %. Снижение элевации сегмента ST на 50 % через 90 минут после выполнения реперфузии наблюдалось у 16 (59,3 %). Последующее выполнение КГ не проводилось в связи с отказами пациентов от инвазивного лечения. Кровотечения типов 1 и 2 по BARC зарегистрированы у 4 пациентов. Госпитальная летальность составила 51,9 % (14 пациентов).

Решение о проведении КГ принято у 37 пациентов. Лучевой доступ был выбран у 97,3 % пациентов. Особенности поражения коронарного русла представлены на рис. 1.

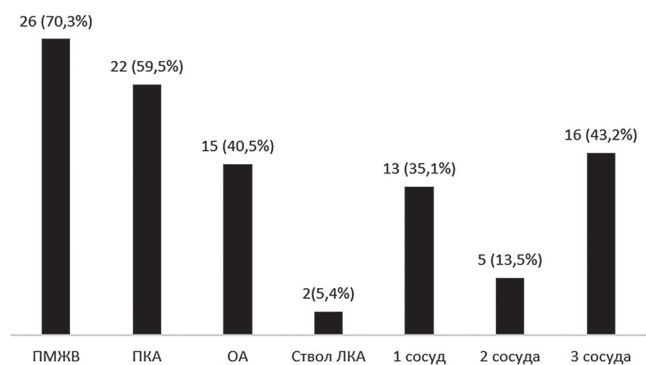


Рисунок 1. Анатомическое поражение коронарных артерий у пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше.

Figure 1. Anatomical lesions of coronary arteries in patients with MI aged 90 years and older.

Сокращения: ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь.

24 (65 %) из 37 пациентам с проведенной КГ, было выполнено ЧКВ. Остальным ЧКВ не выполнялось по причине диффузного или стволового поражения, отсутствия технической возможности (дистальное поражение) или гемодинамически незначимыми стенозами (рис. 2).

При анализе госпитальных исходов между группами консервативной и инвазивной стратегий ведения учитывалось правило 1 пациент = 1 максимально неблагоприятное событие (табл. 2). Госпитальная

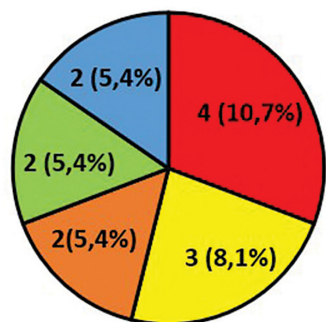
Таблица 2

Госпитальные исходы пациентов старше 90 лет с ИМ

Table 2

Hospital outcomes of patients over 90 years of age with MI

Госпитальные исходы (абс./ %)	Консервативная n=146	Инвазивная (КГ+ЧКВ) n=37	p	ОШ; 95 %ДИ
Госпитальная летальность	53 (36,3 %)	4 (10,8 %)	0,003	4,69; 1,58-14,08
Отек легких	18 (12,3 %)	4 (10,8 %)	1,00	0,86; 0,27-2,71
Кардиогенный шок	3 (2,1 %)	2 (5,4 %)	0,266	2,7; 0,44-16,9



■ диффузное пор-е ■ чистые сосуды ■ незначительное пор-е
■ стволное пор-е ■ технически недоступно

Рисунок 2. Причины непроведения ЧКВ.
Figure 2. Reasons for not performing PCI.

летальность у пациентов с выбранной инвазивной стратегией составила 10,8 % против 36,3 % в группе консервативной терапии (p=0,003; ОШ 4,69; 95 % ДИ 1,58-14,08).

Вместе с тем, если не учитывать правило 1 пациент = 1 наиболее значимое событие, то отек легких возникал у 36 пациентов из группы консервативной стратегии (24,7 %) и 4 (10,8 %) из группы инвазивной

стратегии (p=0,07). Кардиогенный шок был диагностирован у 34 (23,3 %) и 4 (10,8 %) пациентов, соответственно (p=0,11). Механические осложнения в виде разрыва свободной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки зарегистрированы у 11 (7,5 %) больных группы оптимальной медикаментозной терапии и у 2 (5,4 %) пациентов с проведенным инвазивным вмешательством (p=0,39).

Летальность в течение года после успешной выписки из стационара (исключая госпитальную летальность) составила 30,8 % (45 человек) в группе консервативной стратегии и 32,4 % (12 человек) в группе инвазивной стратегии (p=0,85; ОШ 0,93; 95 % ДИ 0,43-2,01). Всего (госпитально и в течение 1 года после выписки) в группе оптимальной медикаментозной терапии умерло 98 человек (67,1 %), в то время как в группе инвазивного лечения – 16 (43,2 %), (p=0,007; ОШ 2,68; 95 % ДИ 1,28-5,59).

Средняя продолжительность жизни у пациентов 90 лет и старше с ИМ в группе инвазивной стратегии составила 103,75 дней [95 %ДИ 40,3-167,2] (min 4 – max 334). Средняя продолжительность жизни у пациентов 90+ с ИМ в группе консервативной стратегии

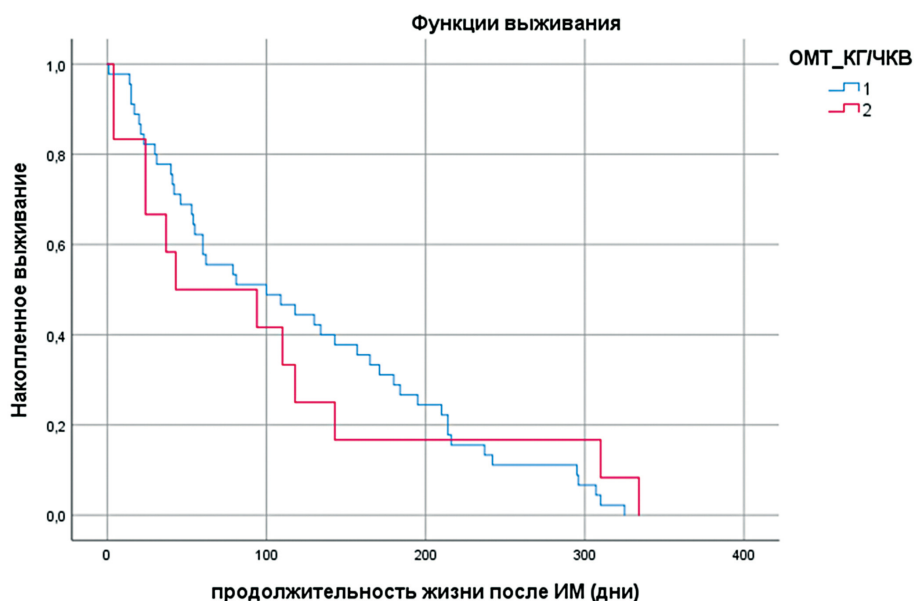


Рисунок 3. Оценка продолжительности жизни в течение 1 года после ИМ в зависимости от стратегии по методу Каплана-Мейера.

Figure 3. Estimation of life expectancy within 1 year after MI depending on the strategy using the Kaplan-Meier method.

составила 122,5 [95 %ДИ 94,2-150,8] (min 1 – max 325) дней ($p=0,57$) (рис. 3).

Клинические рекомендации, в т. ч. последний вариант Европейского общества кардиологов, принятый в августе 2023 года [6] указывают, что в отношении пожилых пациентов с ОКС следует придерживаться тех же диагностических и лечебных стратегий, как и у более молодых лиц. Однако принятие решения о выборе стратегии ведения возрастных пациентов должно носить индивидуальный характер и учитывать риск ишемических событий и кровотечений, предполагаемую продолжительность жизни, коморбидную патологию, хрупкость, когнитивные и функциональные нарушения, предпочтения самого пациента и соотношение риск/преимущество инвазивного вмешательства.

И если десять лет назад исследователями оценивалась сама возможность выполнения ЧКВ у лиц старческого возраста, то в последние годы основное внимание уделяется определению соотношения риска и пользы от выполнения вмешательства на коронарных артериях и изучению прогноза пациентов данного профиля в зависимости от индивидуальных особенностей [7]. Следует отметить, что к настоящему моменту нет однозначной убежденности в преимуществе инвазивной стратегии ведения пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше. Вместе с тем, необходимо особо подчеркнуть, что ни одна из опубликованных работ не показала однозначно негативного влияния инвазивного подхода на прогноз у пациентов старческого возраста.

Мета-анализ, опубликованный в 2013 году, и включивший 10 исследований суммарной численностью 575 пациентов, изучал целесообразность проведения ЧКВ у девяностолетних пациентов с ИМ [8]. У 23 % был диагностирован ИМпСТ, у 10 % – кардиогенный шок и в 78 % случаев по данным КГ имелось многососудистое поражение коронарных артерий. Риск смерти в течение госпитализации составил 12,6 %, частота больших сердечно-сосудистых событий – 16,4 %. За 12 месяцев наблюдения показатели летальности составили 31 %, а большие сердечно-сосудистые события – 37 %. Данный мета-анализ подтвердил возможность проведения ЧКВ у пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше и согласуется с полученными нами данными.

Действительно, в течение последних лет частота выполнения ЧКВ пациентам старческого возраста неуклонно растет. Эта закономерность была подтверждена результатами анализа американской базы пациентов с ОКС среди лиц девяностолетнего возраста (всего 69,271 пациентов) [9]. Авторы отметили рост выполнения ЧКВ – с 0,6 % в 2003–2004 гг. до 1,4 % в 2013–2014 гг. ($p < 0,001$). Однако параллельно отмечалось увеличение внутрибольничной летальности на 3,7 % у пациентов с ИМпСТ с ЧКВ – с 13,8 %

в 2003–2004 гг. до 17,5 % в 2013–2014 гг. После поправки на демографические данные, факторы риска, процедурные характеристики и частоту осложнений было установлено, что за сравниваемые периоды времени изменений в показателях госпитальной летальности не произошло (ОШ: 1,04; 95 % ДИ 0,98-1,11; $p=0,20$). Среди пациентов с ИМбпСТ, которым было проведено ЧКВ, частота летальных исходов за период госпитализации не изменилась с 2003 по 2014 гг.

Одной из наиболее представительных работ является многоцентровое наблюдательное исследование, включившее 680 пациентов 90 лет и старше с диагнозом ИМ, из них ИМбпСТ (55 %) и ИМпСТ (45 %), средний возраст 92,6 года, из них 59 % – женщины [10]. КГ была выполнена 115 (31 %) пациентам с ИМбпСТ и 182 (60 %) пациентам с ИМпСТ с последующим ЧКВ у 81 (22 %) и 156 (51 %), соответственно. Включенные в исследование лица были разделены по группам в зависимости от типа ИМ и выбранной стратегии ведения. При анализе были выявлены более высокие показатели летальности в группе консервативной стратегии по сравнению с инвазивной группой для обоих типов ИМ. За год наблюдения умерло 39 % пациентов, при этом риск смерти от всех причин в течение года был так же выше у больных с консервативной стратегией ведения по сравнению с лицами из группы инвазивного подхода (46 % против 24 %, $p < 0,001$). ЧКВ было независимо связано со снижением риска смерти от всех причин в течение 1 года [ОР 0,57; 95 % ДИ 0,35-0,95; $p < 0,05$]. Авторы исследования подчеркивают, что прогноз пациентов данной возрастной группы зависит не только от выбранной стратегии ведения, но и от сопутствующей патологии, поэтому требуется дальнейшее усовершенствование процесса принятия решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о преимуществе инвазивной стратегии ведения пациентов с ИМ в возрасте старше 90 лет. Данная популяция пациентов имела более низкие показатели внутригоспитальной и общей летальности по сравнению с группой консервативной стратегии, однако средняя продолжительность жизни пациентов сравниваемых групп не различалась.

Заключение

Инвазивная тактика ведения пациентов с ИМ в возрасте 90 лет и старше сопровождается достоверным снижением госпитальной летальности. Однако это не оказывает влияние на продолжительность жизни пациентов. Таким образом, принятие решения о выборе той или иной стратегии ведения должно носить индивидуальный характер с учетом клинических особенностей, наличия коморбидных состояний и предпочтений самого пациента и/или его родственников.

Литература / References

1. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andres V. Biological Versus Chronological Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):919–930. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.062
2. Beard JR, Officer A, Islene Araujo de Carvalho, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, JoAnne E Epping-Jordan, GMEE (Geeske) Peeters, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *The Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00516-4/
3. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*. 2017;389(10076):1323–1335. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32381-9
4. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Rumsfeld JR, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, Management, and Outcomes of 5,557 Patients Age ≥ 90 Years With Acute Coronary Syndromes: Results From the CRUSADE Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(17):1790–1797. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.066
5. Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart*. 2016;3:e000436. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000436
6. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GM, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Gimenez MR, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;ehad191. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191
7. Martínez-Solano J, Alonso-García A, Álvarez-Zaballos S, Martínez-Sellés M. Management strategy of non-ST segment elevation acute coronary syndromes in octogenarians: a call for a personalized approach. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021;22(4):1205–1214. DOI:10.31083/j.rcm2204129
8. Presutti DG, D'Ascenzo F, Omedè P, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Sciuto F, Lee MS, Moreno R,

- Bikkina M, Di Cuia M, Resmini C, Gaita F, Sheiban I. Percutaneous coronary intervention in nonagenarian. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;14(11):773–779. DOI:10.2459/jcm.0b013e3283619410
9. Goel K, Gupta T, Gulati R, Bell MR, Kolte D, Khera S, Bhatt DL, Rihal CS, Holmes DR. Temporal Trends and Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions in Nonagenarians. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(18):1872–1882. DOI:10.1016/j.jcin.2018.06.026
10. Cepas-Guillén PL, Echarte-Morales J, Caldenteu G, Gómez EM, Flores-Umanzor E, Borrego-Rodriguez J, Llagostera M, Tejedor AV, Vidal P, Benito-Gonzalez T, Quiroga X, Ortiz AF, Freixa X, Pérez de Prado A, Sanz FN, Fernández-Vázquez F, Sabate M. Outcomes of Nonagenarians With Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2022; 23(1):81–86.e4. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.04.027

Сведения об авторах

Дуплякова Полина Дмитриевна, врач-кардиолог Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; тел.: +7(927)2697721; e-mail: polina_duplyakova@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-2773-1682>

Павлова Татьяна Валентиновна, профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая отделением клинических исследований Самарский областной клинический кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; тел.: +7(927)2032183; e-mail: t.v.pavlova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3301-1577>

Дупляков Дмитрий Викторович, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова; адрес: Российская Федерация, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; заведующий кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; тел.: +7(927)7297273; e-mail: duplyakov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>.

Author information

Polina D. Duplyakova, cardiologist, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Phone: +7(927)2697721; E-mail: polina_duplyakova@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-2773-1682>

Tatyana V. Pavlova, Professor of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Head of the Clinical Research Department, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation 443070; Phone: +7(927)2032183; E-mail: t.v.pavlova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3301-1577>.

Dmitry V. Duplyakov, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary named after. V.P. Polyakova; Address: 43, Aerodromnaya Str., Samara, Russian Federation, 443070; Head of the Department of Propaedeutic Therapy with a Course of Cardiology, Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(927)7297273; e-mail: duplyakov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Дата поступления: 27.09.2023

Дата рецензирования: 18.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 27 September 2023

Revision Received 18 November 2023

Accepted 30 November 2023

© РОЗАНОВ И. Д., МИХАЙЛОВ И. В., МЕТЕЛИН В. Б., ВАСИЛЕНКО И. А., СЕТДИКОВА Г. Р., БАЛКАНОВ А. С.

УДК 616-006.484.04

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-95-100

Особенности нарушения коагуляционного гемостаза после резекции злокачественной глиомы головного мозга

И. Д. Розанов¹, И. В. Михайлов², В. Б. Метелин², И. А. Василенко², Г. Р. Сетдикова², А. С. Балканов²¹Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва 125284, Российская Федерация²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва 129110, Российская Федерация

Цель исследования. Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза по данным теста «Тромбодинамика» в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественной глиомой головного мозга (ЗГм).

Материал и методы. В исследование включены 20 пациентов со ЗГм (13 пациентов – ГБгм; 7 пациентов – ЗГм grade 3). Условием включения являлось отсутствие данных о имеющейся ВТЭ. Изучение нарушений коагуляционного гемостаза осуществляли с использованием теста «Тромбодинамика» через 4-6 недель после резекции ЗГм.

Результаты. Гиперкоагуляция после резекции ЗГм на основании теста «Тромбодинамика» диагностирована у 9 (45 %) из 20 пациентов. Высокий уровень Д-димера крови установлен у 6 (30 %) из 20 включенных в исследование пациентов – медиана 1,065 (0,59-3,33) мкг/мл. Только у 4 (44,4 %) из 9 пациентов с диагнозом гиперкоагуляция по данным теста «Тромбодинамика» так же имело место и повышение уровня Д-димера крови. Риск выявления гиперкоагуляции по данным теста «Тромбодинамика» достоверно возрастал только в случае увеличения уровня Д-димера крови более 0,5 мкг/мл (RR 2.250; 95 % CI: 1,084 – 4,617; p=0,042).

Заключение. У половины пациентов без венозной тромбоэмболии через 4-6 недель после резекции ЗГм по данным теста «Тромбодинамика» имеет место гиперкоагуляция. Риск выявления гиперкоагуляции достоверно возрастает у пациентов с высоким уровнем Д-димера крови (более 0,5 мкг/мл).

Ключевые слова: резекция, глиобластома головного мозга, гиперкоагуляция, коагуляционный гемостаз, тест «Тромбодинамика», Д-димер.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Розанов ИД, Михайлов ИВ, Метелин ВБ, Василенко ИА, Сетдикова ГР, Балканов АС. Особенности нарушения коагуляционного гемостаза после резекции злокачественной глиомы головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):95-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-95-100

Features of coagulation hemostasis disorders after resection of malignant glioma of the brain

I. D. Rozanov¹, I. V. Mikhailov², V. B. Metelin², I. A. Vasilenko², G. R. Setdikova², A. S. Balkanov²¹S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow 125284, Russian Federation²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation

The aim of the research. To carry out a comparative analysis of coagulatory haemostasis indicators according to the “thrombodynamics” test in the postoperative period in patients with malignant glioma (MG) of the brain.

Material and methods. The study included 20 patients with MG (13 patients with GB; 7 patients with grade 3 MG). The inclusion criterion was the absence of data on the venous thromboembolism. The study of coagulation hemostasis disorders was carried out using the “thrombodynamics” test 4 to 6 weeks after MG resection.

Results. Hypercoagulation after MG resection was diagnosed in 9 (45 %) of 20 patients using the “thrombodynamics” test. A high level of blood D-dimer was found in 6 (30 %) of the 20 patients included in the study (median value: 1.065 (0.59-3.33) µg/ml). Only 4 (44.4 %) of 9 patients, diagnosed with hypercoagulation according to the “thrombodynamics” test, also had an increase in the level of blood D-dimer. The risk of detecting hypercoagulation significantly increased only in the case of an increase in the blood D-dimer level of more than 0.5 µg/ml (RR 2.250; 95 % CI: 1.084-4.617; p=0.042).

Conclusion. In half of the patients without venous thromboembolism, hypercoagulation occurs within 4 to 6 weeks after resection of MG according to the “thrombodynamics” test. The risk of hypercoagulation significantly increases in patients with high blood D-dimer levels (more than 0.5 µg/ml).

Key words: resection, glioblastoma of the brain, hypercoagulation, coagulation haemostasis, “thrombodynamics” test, D-dimer.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Rozanov ID, Mikhailov IV, Metelin VB, Vasilenko IA, Setdikova GR, Balkanov AS. Features of coagulation hemostasis disorders after resection of malignant glioma of the brain. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):95-100. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-95-100

Ежегодно в Европе и Америке регистрируется до 9,6 миллионов случаев смертей, ассоциированных с онкопатологией, что составляет 22,5 % от общего числа случаев гибели населения. Выше приведенные статистические данные позволяют онкологии занимать 1-2 место в ряду причин смерти в этих регионах [1, 2].

Считается, что венозная тромбоэмболия (ВТЭ) (включающая тромбоэмболию лёгочной артерии – ТЭЛА), диагностируемая у 27,9 % онкологических пациентов (в 4-7 раз чаще, чем в общей популяции), весьма часто является непосредственной причиной смерти онкологических пациентов [3, 4, 5]. Возникновение ВТЭ у онкологических пациентов связывают с нарушением коагуляционного гемостаза (коагулопатией), риск которого увеличивается с возрастом, при иммобилизации и метастазировании, в ответ на проведение системной терапии, а также в случае повышения уровня тромбоцитов и/или Д-димера крови [5, 6, 7, 8]. Кстати сказать, нарушение коагуляционного гемостаза является неблагоприятным предиктором ВТЭ так же у пациентов и без онкопатологии [9].

Пациенты со злокачественной глиомой головного мозга (ЗГм) являются одними из лидеров по частоте выявляемости у них ВТЭ [10]. Так у 17-26 % пациентов с глиобластомой головного мозга (ГБгм) через 14 недель после краниотомии диагностируется тромбоз вен нижних конечностей и/или ТЭЛА [5, 11, 12, 13, 14]. У таких пациентов отмечается достоверное снижение продолжительности жизни с 18,3 до 15,7 месяцев [11].

Считается, что краниотомия сама по себе весьма часто может являться причиной нарушения коагуляционного гемостаза, сопровождающегося увеличением уровня Д-димера крови даже при отсутствии клиники ВТЭ [7, 15, 16, 17]. Такая коагулопатия получила название гиперкоагуляционного синдрома или гиперкоагуляции. В зарубежной литературе для определения гиперкоагуляции используют термин «non-overt disseminated intravascular coagulation», подразумевающий образование микротромбов исключительно в системе микроциркуляции [5, 18]. Основным механизмом гиперкоагуляции у онкологических пациентов – секреция тканевого фактора (ТФ) опухолевыми клетками. Потенциальным источником секреции ТФ в послеоперационном периоде у пациентов с ЗГм можно рассматривать резидуальную опухоль (рЗГм), которая, по данным МРТ, выявляется у 50 % таких пациентов [19]. Прямым следствием гиперкоагуляции может стать ишемия вещества головного мозга (неврологический дефицит – низкий индекс Карновского) и/или ткани рЗГм [19]. И то, и другое приводит к снижению эффективности лечения,

например, с использованием адьювантной лучевой терапии (аЛТ). В этой связи очевидно, что установление факта гиперкоагуляции и выявление наиболее серьезных её последствий может обеспечить своевременное их устранение и в перспективе увеличение продолжительности жизни пациентов с ЗГм за счет повышения эффективности адьювантных методов лечения.

На сегодняшний день стандартные лабораторные коагулологические тесты не дают целостного представления об особенностях нарушения коагуляционного гемостаза в микроциркуляторных капиллярах отдельного органа, обуславливающего клинически значимые нарушения его функции. Наиболее чувствительным лабораторным критерием при диагностике таких состояний считают повышение уровня Д-димера крови, который отображает степень активации фибринолиза в ответ на тромбообразование [20].

Последнее время в литературе всё чаще стали появляться материалы, в которых указывается на высокую эффективность теста «Тромбодинамика» для диагностики коагулопатий. В основе теста лежит возможность фиксировать все этапы образования фибринового сгустка (на поверхность стенки кюветы нанесены молекулы ТФ) в режиме фотосъёмки цифровой фотокамерой.

Целью настоящего исследования является оценка возможностей теста «Тромбодинамика» в рамках комплексной оценки нарушений коагуляционного гемостаза у пациентов, которым планируется проведение аЛТ после резекции ЗГм.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках НИР № 123030600030-6. Медиана (Ме) возраста 20 пациентов (10 женщин; 10 мужчин), включенных в настоящее исследование, составила 56,5 (30-68) лет. В скобках здесь и далее представлены минимальное и максимальное значения признака в группе. Индекс Карновского у них определялся не ниже 70 %. Временной интервал с момента выполнения хирургического вмешательства до включения пациента в исследование составил 5,4 (4-6) недель. В исследование включены только пациенты без клинической картины ВТЭ, у которых при морфологическом исследовании операционного материала диагностирована злокачественная глиома: 13 пациентов – глиома grade 4 (глиобластома), 7 пациентов – глиомой grade 3 (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома). Для подтверждения отсутствия ВТЭ выполняли УЗИ нижних конечностей, эхокардиографию (выявление перегрузки правых отделов сердца), рентгеновскую компьютерную томографию лёгких.

Изучение нарушений коагуляционного гемостаза после резекции ЗГГм осуществляли с использованием теста «Тромбодинамика». В рамках теста определяли начальную (V_i , норма – 38-56 мкм/мин.) и стационарную (V_{st} , норма – 20-29 мкм/мин.) скорость роста фибринового сгустка, диаметр сгустка через 30 минут (CS, норма – 800-1200 мкм), плотность фибринового сгустка (D, норма – 15000-32000 усл. ед.) и появления спонтанных фибриновых сгустков в течение 30 мин после начала теста (T_{sp} , норма – сгустков нет). Гиперкоагуляцию диагностировали в случае если хотя бы один из выше названных показателей теста выходил за границу соответствующего референтного значения. Дополнительно исследовали уровень Д-димера крови (норма – $\leq 0,5$ мкг/мл).

В послеоперационном периоде у пациентов с ЗГГм практически всегда имеет место накопление контраста в стенке послеоперационной кисты, что затрудняет дифференциальную диагностику между рЗГГм и механическим повреждением тканей. В нашем исследовании факт наличия резидуальной рЗГГм устанавливали методом ASL – перфузионной магнитно-резонансной томографии (пМРТ) в случае визуализации очага гиперперфузии (CBF более 64 мл/100г/мин.) в границах стенки послеоперационной кисты. Исследование проводилось на томографе с высокой индукцией магнитного поля 1,5 Тл (Optima MR450w, GE Healthcare) толщиной среза 4 мм, в режимах T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR и DWI. ASL-перфузия выполнялась по типу псевдонепрерывного трехмерного маркирования артериальных спинов (pASL). Полученные данные оценивались на рабочей станции AW VolumeShare 5 (GE Healthcare) с использованием пакета программного обеспечения VolumeViewer v11.3. Сопоставление трехмерных T1-ВИ и карт ASL-перфузии производилось при помощи режима FUSION.

Для изучения предикторов (относительный риск – RR) гиперкоагуляции использовали модель пропорциональных рисков Кокса (многофакторный анализ не проводили в связи с недостаточным числом пациентов). Для оценки нормальности распределения показателей в группах применялся количественный тест Колмогорова-Смирнова. Так как количество пациентов, вошедших в исследование, было недостаточно для использования параметрических критериев, сравнение частот качественных признаков в двух группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для количественных переменных рассчитывали медианы (M) и размах ряда (минимальное и максимальное значение). Статистически значимых различий

исследуемых показателей ни по полу, ни по возрасту обнаружено не было ($p > 0,05$). Расчеты проводились с использованием программного обеспечения STATISTICA 12 StatSoft inc.

Результаты и обсуждение

Результаты теста «Тромбодинамика» стали основанием для диагностики гиперкоагуляции после резекции ЗГГм у 9 (45 %) из 20 пациентов (табл. 1). Увеличение стационарной скорости роста фибринового сгустка (V_{st}) являлось признаком гиперкоагуляции у всех 9 (100 %) пациентов – медиана V_{st} у них составила 35,7 (29,3-49,5) мкм/мин (табл. 2). Только у 6 (66,7 %) из 9 пациентов выявлено увеличение начальной скорости роста фибринового сгустка (V_i) – медиана V_i составила 58,7 (56,3-61,3) мкм/мин. Еще реже – в 55,6 % (5 из 9 пациентов) случаев признаком гиперкоагуляции являлось образование спонтанных фибриновых сгустков. Важно отметить, что образование спонтанных сгустков зафиксировано только у тех пациентов, у которых диагностировано высокое значение показателей и V_{st} и V_i . Лишь у 4 (44,4 %) из 9 пациентов признаком гиперкоагуляции крови являлось увеличение диаметра фибринового сгустка, превышающее верхнюю границу нормы – медиана диаметра 1367(1241-1416) мкм (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of patients included in the study

Признак	n (%)	
Количество пациентов	20 (100 %)	
Глиома grade 4	13 (65 %) п-ов	
Глиома grade 3	7 (35 %) п-ов	
Гиперкоагуляция	есть	9 (45 %) п-ов
	нет	11 (55 %) п-ов
рЗГГм	есть	5 (25 %) п-ов
	нет	15 (75 %) п-ов

Таблица 2

Номинальные значения, свидетельствующие о гиперкоагуляции у 9 пациентов после резекции злокачественной глиомы головного мозга

Table 2

Nominal values indicating hypercoagulation in 9 patients after resection of malignant glioma of the brain

Показатели теста «тромбодинамика»	Кол-во п-ов, n (%)	Значение
V_{st} (норма 20-29 мкм/мин.)	9 (100 %)	35,7 (29,3-49,5)
V_i (норма 38-56 мкм/мин.)	6 (66,7 %)	58,7 (56,3-61,3)
T_{sp} (норма - сгустков нет)	5 (55,6 %)	есть
CS (норма 800-1200 мкм)	4 (44,6 %)	1367 (1241-1416)

Все четыре признака гиперкоагуляции крови в рамках применения теста обнаружены только у 2 (22,2 %) из 9 пациентов, 3 признака гиперкоагуляции крови – у 3 (33,3 %) из 9 пациентов, 2 признака гиперкоагуляции – так же у 3 (33,3 %) из 9 пациентов. У 1 (11,1 %) пациента обнаружен всего 1 признак гиперкоагуляции.

Высокий уровень Д-димера крови установлен у 6 (30 %) из 20 включенных в исследование пациентов – медиана 1,065 (0,59-3,33) мкг/мл. Только у 4 (66,7 %) из них этот показатель превышал максимальное референтное значение (0,5 мкг/мл) более чем в 2 раза. Повышение уровня Д-димера крови имело место лишь у 4 (44,4 %) из 9 пациентов с диагнозом гиперкоагуляция по данным теста «Тромбодинамика». У 2 остальных пациентов с высоким уровнем Д-димера крови результаты теста «Тромбодинамика» свидетельствовали об отсутствии гиперкоагуляции.

Анализ риска выявления гиперкоагуляции в послеоперационном периоде у пациентов с ЗГМ по данным теста «Тромбодинамика» выполнен с использованием монофакторной модели пропорциональных рисков Кокса. Установлено, что риск выявления гиперкоагуляции достоверно возрастает (табл. 3) только у пациентов с уровнем Д-димера крови >0,5 мкг/мл (RR=2.250, CI 95 %: 1,084-4,617, p=0,042). Пол, возраст, степень злокачественности глиомы и выявление рЗГМ в нашем исследовании достоверно не влияли на риск обнаружения гиперкоагуляции по результатам теста.

Считается, что высокий уровень Д-димера крови, в том числе у пациентов с ЗГМ, является одним из диагностических признаков нарушения коагуляционного гемостаза. Подтверждением данному тезису служит высокий риск развития ВТЭ у таких пациентов [12, 21]. Последнее время появляются сообщения о том, что тест «Тромбодинамика» так же является высоко эффективным инструментом диагностики гиперкоагуляции – стертой формы нарушения

коагуляционного гемостаза. Так при ишемическом инсульте результаты теста (образование спонтанных сгустков) позволяют установить гиперкоагуляцию у 10-24 % таких пациентов [22]. Так же установлено, что назначение в послеоперационном периоде антиагрегантной терапии на основании результатов теста «Тромбодинамика» позволяет существенно снизить риск развития ВТЭ [15, 23]. Ряд публикаций свидетельствуют о том, что тест «Тромбодинамика» эффективно используется для выявления гиперкоагуляции и у онкологических пациентов [24]. Однако в доступной литературе мы не нашли сообщений об использовании теста при диагностике нарушений коагуляционного гемостаза у пациентов с ЗГМ.

Известно, что в ложе резецированной ЗГМ отмечается возникновение очагов ишемии. Так по некоторым данным, очаги ишемии (средний объем – 2 см³) вещества головного мозга в зоне стенки послеоперационной кисты выявляются у 90 % таких пациентов. Более того, у пациентов с низким уровнем Карновского величина зон ишемии в 2 раза больше, чем с высоким индексом Карновского [19]. Выше приведенные факты дают основания предположить, что развитие гиперкоагуляции в послеоперационном периоде у пациентов с ЗГМ, сопровождающейся окклюзией сосудов микроциркуляторного русла головного мозга, может стать одной из причин формирования вышеуказанных очагов ишемии, обуславливающих как возникновение неврологического дефицита, так и высокой радиорезистентности рЗГМ к АЛТ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у 45 % пациентов с ЗГМ в послеоперационном периоде в условиях отсутствия клиники ВТЭ имеются нарушения коагуляционного гемостаза, диагностируемые по результатам теста «Тромбодинамика». Т. е. представленные нами данные впервые указывают на то, что коагулопатии в этой группе онкологических пациентов имеют место значительно чаще, чем считалось ранее – на основании результатов частоты выявления случаев ВТЭ [5, 11, 12, 13]. Для сравнения высокий уровень Д-димера крови в нашем исследовании свидетельствовал о гиперкоагуляции лишь у чуть более 30 % пациентов. На основании полученных данных мы считаем возможным предположить, что в послеоперационном периоде помимо 17-26 % пациентов с ЗГМ, у которых диагностируется ВТЭ, приблизительно у половины остальных пациентов без клиники тромбоза дополнительно имеет место нарушение коагуляционного гемостаза в виде гиперкоагуляции. Другими словами, у большинства пациентов с ЗГМ в послеоперационном периоде имеются предпосылки для возникновения ишемии тканей, в том числе и в зоне рЗГМ, что может являться причиной низкой эффективности АЛТ.

Таблица 3

Риск выявления гиперкоагуляции на основании данных теста «Тромбодинамика» (монофакторный регрессионный анализ рисков Кокса)

Table 3

The risk of hypercoagulation, based on the data of the “thrombodynamics” test (monofactor Cox regression analysis)

Показатель	RR(95%CI)	p
возраст (<60 лет / ≥60 лет)	1,019 (0.46-2.256)	0,336
пол (ж/м)	0,833 (0.374-1,855)	1,0
grade глиомы (3/4)	2,423 (0.711-8.258)	0,159
Д-димер крови (≤0,5/>0,5мкг/мл)	2,250 (1.084-4.617)	0,042
рЗГ (нет/есть)	1,714 (0.854-3.439)	0,318

Наиболее частыми признаками гиперкоагуляции при использовании теста явились увеличение скорости роста фибринового сгустка (начальная и стационарная) и образование спонтанных сгустков. Считаем, что прежде всего при диагностике коагуляционных нарушений следует обращать внимание именно на эти показатели теста «Тромбодинамика». Наиболее часто (у 6 из 9 пациентов) гиперкоагуляция по данным теста диагностирована на основании выявления 2 (3 пациента) и 3 (3 пациента) признаков. По нашему мнению, число выявленных признаков гиперкоагуляции в рамках теста «Тромбодинамика» в каждом конкретном случае может указывать на определенный характер и степень нарушения коагуляционного гомеостаза. Исследование в этом направлении нами будет продолжено.

Как уже говорилось выше, повышение уровня Д-димера крови как показатель нарушения коагуляционного гемостаза обнаружен нами значительно реже, чем при использовании теста «Тромбодинамика». Только у 4 пациентов в нашем исследовании одновременно обнаружены признаки гиперкоагуляции и по данным теста и вследствие высокого уровня Д-димера крови. Мы считаем, что вышеперечисленные особенности указывают на полифункциональный механизм нарушения коагуляционного гемостаза у пациентов с ЗГм, затрагивающий разные этапы каскада свертывания крови. Сочетанное использование теста «Тромбодинамика» и данных исследования уровня Д-димера крови предоставляет большие возможности для комплексной оценки характера нарушений коагуляционного гемостаза и позволит в итоге разработать наиболее эффективный алгоритм коррекции обнаруженных нарушений.

В настоящем исследовании нам не удалось установить взаимосвязь между гиперкоагуляцией и наличием рЗГм. Считается, что клетки рЗГм практически всегда имеют место в стенке послеоперационной кисты, но для установления диагноза рЗГм требуется сочетание целого ряда МРТ признаков. Для диагностики рЗГм мы использовали пМРТ, позволяющую обнаружить не все, а только достаточно крупные очаги гиперперфузии. В этой связи есть основания предположить, что на развитие гиперкоагуляции в послеоперационном периоде может оказывать влияние не только величина, но и фенотип клеток рЗГм и, прежде всего, степень экспрессии прокоагулянтов на их поверхности.

В заключение считаем необходимым отметить, что тест «Тромбодинамика» является высокоэффективным инструментом при диагностике гиперкоагуляции у пациентов с ЗГм в послеоперационном периоде. С учетом полученных данных полагаем, что данный тест следует сочетать с исследованием Д-димера крови, что обеспечит своевременное выявление

пациентов с окклюзией микроциркуляторного русла, в том числе, и в ложе удаленной опухоли. Назначение профилактических антикоагуляционных мероприятий, нейтрализующих негативное влияние гиперкоагуляции на результат аЛТ, способно обеспечить существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с опухолевой патологией головного мозга.

Литература / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492
2. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023;34(5):452-467. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
3. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, Moik F, Lee AYY. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;17;8(1):11. doi: 10.1038/s41572-022-00336-y.
4. Okamoto E, Ishikawa E, Kino H, Kohzuki H, Sugii N, Naito H, Hara T, Homma S, Matsuda M, Tsurubuchi T, Ishikawa T, Kawakami Y, Akutsu H. Perioperative Deep Vein Thrombosis and D-dimer Measurement in Patients with Brain Tumor. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. 2022;15;62(4):186-194. DOI: 10.2176/jns-nmc.2021-0339
5. Zhang Z, Cai H, Vleggeert-Lankamp CLA. Thromboembolic prophylaxis in neurosurgical practice: a systematic review. *Acta Neurochirurgica*. 2023;165(11):3119-3135. DOI: 10.1007/s00701-023-05792-3
6. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Rumley A, Lowe GDO. Haematological variables and risk of future venous thromboembolism in the British Regional Heart Study on men. Combined D-dimer and APTT as a predictive test for thromboembolism? *British Journal of Haematology*. 2022;198(3):587-594. DOI: 10.1111/bjh.18288
7. Zoccarato M, Nardetto L, Basile AM, Giometto B, Zagonel V, Lombardi G. Seizures, Edema, Thrombosis, and Hemorrhages: An Update Review on the Medical Management of Gliomas. *Frontiers in Oncology*. 2021 22;(11):617966. DOI: 10.3389/fonc.2021.617966
8. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. Podoplanin Expression and IDH-Wildtype Status Predict Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas in the Early Postoperative Period. *World Neurosurgery*. 2019;(128):e982-e988. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.049
9. Rinaldo L, Brown DA, Bhargav AG, Rusheen AE, Naylor RM, Gilder HE, Monie DD, Youssef SJ, Parney IF. Venous thromboembolic events in patients undergoing craniotomy for tumor resection: incidence, predictors, and

review of literature. *Journal of Neurosurgery*. 2019;4;132(1):10-21. DOI: 10.3171/2018.7.JNS181175

10. Кательницкая ОВ, Кит ОИ, Гуськова НК, Аванесова КА, Кательницкий ИИ, Солдаткина НВ, Фоменко ЮА, Петров ДС. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта. *Естественные науки*. 2017;(4-2):48-57. [Katelnitskaya OV, Kit OI, Guskova NK, Avanesova KA, Katelnitskiy II, Soldatkina NV, Fomenko YuA, Petrov DS. Assessment of the functional state of the coagulation system in the postoperative period in patients with malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *Natural Sciences*. 2017;(4-2):48-57. (In Russian)]

11. Розанов ИД, Шириков ЕИ, Балканов АС, Гаганов ЛЕ, Василенко ИА. Некоторые закономерности, определяющие уровень D - димера крови после резекции злокачественной глиомы головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Акад. Н.Н. Бурденко*. 2017; 81(6):64-68. [Rozanov ID, Shirikov EI, Balkanov AS, Gaganov LE, Vasilenko IA. Some features controlling the blood D-dimer level after resection of malignant brain glioma. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(6):64-68. (In Russian)] DOI:10.17116/neiro201781664-68

12. Rethinasamy R, Alias A, Kandasamy R, Raffiq A, Looi MC, Hillda T. Deep vein thrombosis and the neurosurgical patient. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2019;26(5):139-147. DOI: 10.21315/mjms2019.26.5.13

13. Buaboonnam J, Wangkittikal C, Narkbunnam N, Vathana N, Takpradit C, Phuakpet K, Sinlapamongkolkul P, Sanpakit K, Karaketklang K, Pongtanakul B. Outcomes of Overt and Non-overt Disseminated Intravascular Coagulation Using the ISTH DIC Scoring System in Children: A Single-Center Study. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2023;1;15(1):e2023004. DOI: 10.4084/MJHID.2023.004

14. Bette S, Wiestler B, Kaesmacher J, Huber T, Gerhardt J, Barz M, Delbridge C, Ryang Y, Ringel F, Zimmer C, Meyer B, Boeckh-Behrens T, Kirschke JS, Gempt J. Infarct volume after glioblastoma surgery as an independent prognostic factor. *Oncotarget*. 2016;7(38):61945-61954. DOI:10.18632/oncotarget.11482

15. May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematology / Oncology Clinics of North America*. 2021;35(6):1197-1217. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.011

16. Силина ЕВ, Румянцева СА, Кабаева ЕН, Ступин ВА. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):270-279. [Silina EV, Rummyantseva SA, Kabaeva EN, Stupin VA. Problems of the blood coagulation system and thromboembolic complications in the acute period of stroke. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(3):270-279. (In Russian)]

17. Вагин ИВ, Карипиди ГК, Барышев АГ, Савченко ЮП, Базлов СБ, Авакимян СВ, Попов АЮ, Канксиди ИВ. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(6):44-49. [Vagin IV, Karipidi GK, Baryshev AG, Savchenko YuP, Bazlov SB, Avakimyan SV, Popov AYU, Kanksidi IV. The use of thrombodynamics test in complex perioperative monitoring of the blood coagulation system in surgical patients. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(6):44-49. (In Russian)]

18. Lobastov K, Dementieva G, Soshitova N, Bargandzhiya A, Barinov V, Laberko L, Rodoman G. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020;8(1):31-41.

Сведения об авторах

Розанов Иван Дмитриевич, врач - онколог, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, центр амбулаторной онкологической помощи; адрес: Российская Федерация, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр-д, д.5; тел.: +7(916)2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Михайлов Илья Владимирович, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Метелин Владислав Борисович, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(903)2270379; e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Сетдикова Галия Равильевна, д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; тел.: +7(926)9049568; e-mail: galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Балканов Андрей Сергеевич, д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; адрес: Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел. +7(916)1192029; e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Author information

Ivan D. Rozanov, oncologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Outpatient Cancer Care Center; Address: 5, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, Russian Federation 125284; Phone: +7(916) 2924600; e-mail: oncolog.rozanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>

Ilya V. Mikhailov, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)6970308; e-mail: doctor_mikhailov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6963-5729>

Vladislav B. Metelin, Cand.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(926)5268005; e-mail: verrv01@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0600-5272>

Irina A. Vasilenko, Dr.Med.Sci., professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(903)2270379; e-mail: vasilenko0604@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

Galiya R. Sedikova, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(926) 9049568; e-mail: galiya84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Andrey S. Balkanov, Dr.Med.Sci., M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russian Federation 129110; Phone: +7(916)1192029; e-mail: andreybalkanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1601-9780>

Дата поступления: 16.08.2022
Дата рецензирования: 27.11.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 16 August 2023
Revision Received 27 November 2023
Accepted 30 November 2023

Менеджмент и экономика здравоохранения / Management and health economics



© БАШКИНА О. А., БОГДАНЬЯНЦ М. В., КОТЕЛЬНИКОВА Е. В., ИВАНОВА В. Н., ЕРАЧИНА С. А.

УДК: 616-082.6

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-101-106

Оптимизация оказания скорой медицинской помощи: проблемы, пути решения

О. А. Башкина¹, М. В. Богданьянц¹, Е. В. Котельникова², В. Н. Иванова², С. А. Ерачина³

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань 414000, Российская Федерация

² Центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Астрахань 414040, Российская Федерация

³ Медицинский информационно-аналитический центр, Астрахань 414056, Российская Федерация

Цель исследования. Анализ динамики показателей деятельности Центра медицины катастроф и скорой медицинской помощи (ЦМК и СМП) для оценки эффективности мероприятий по оптимизации оказания скорой медицинской помощи (СМП) обслуживаемому населению за 2018–2022 гг. **Материал и методы.** Проведено сплошное исследование, математико-статистический анализ первичной электронной учетно-отчетной документации в единой медицинской информационно-аналитической системе «Промед» ЦМК и СМП, форм федерального статистического наблюдения №№ 30, 55, 56 за анализируемый период.

Результаты. Продемонстрирована эффективность мер по оптимизации региональной модели оказания СМП на примере ЦМК и СМП. Показано, что в результате внедрения спутникового мониторинга «ГЛОНАСС/ GPS «с визуализацией, создания единой диспетчерской службы (ЕДС) улучшились временные показатели работы бригад СМП. В результате совершенствования преемственности с отделениями неотложной медицинской помощи (ОНМП) поликлиник увеличился удельный вес переадресованных вызовов (на 12–16 %), уменьшилось общее количество выездов (в 2022 г. на 28 % – в сравнении с 2018 г.) и среднесуточная нагрузка на бригады СМП (на 4,8 %). Отмечен ежегодный рост количества обращений к врачам-консультантам оперативного отдела ЦМК и СМП в 1,1–1,2 раза, что, в свою очередь, повлияло на снижение числа необоснованных вызовов бригад СМП.

Заключение. Меры по оптимизации региональной модели СМП показали свою эффективность и позволили обеспечить доступность, своевременность оказания обслуживаемому населению СМП в экстренной и неотложной формах. По итогам 2022 г. впервые показатель обеспеченности СМП приблизился к нормативам (290) и составил 312,9 вызова на 1000 населения.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, региональная модель, оптимизация, эффективность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Башкина ОА, Богданьянц МВ, Котельникова ЕВ, Иванова ВН, Ерачина СА. Оптимизация оказания скорой медицинской помощи: проблемы, пути решения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):101-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-101-106

Optimisation of emergency medical care: problems, solutions

O. A. Bashkina¹, M. V. Bogdanyants¹, E. V. Kotelnikova², V. N. Ivanova², S. A. Erachina³

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan 414000, Russian Federation

² Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Astrakhan 414040, Russian Federation

³ Medical Information and Analytical Center, Astrakhan 414056, Russian Federation

The aim of the research. Analysis of the dynamics of the performance indicators of the Centre for Disaster Medicine and Emergency Medical Care (CDM and EMS) to assess the effectiveness of measures to optimize the provision of emergency medical care (EMS) to the population served for 2018–2022.

Material and methods. A non-selection study was performed with mathematical and statistical analysis of primary electronic accounting and reporting documentation in the unified medical information and analytical system “Promed” of the CDM and EMS, and forms of federal statistical observation №№ 30, 55, 56 for the analysed period.

Results. The effectiveness of measures to optimize the regional model of the provision of EMS is demonstrated on the example of CDM and EMS. It has been shown that, as a result of the introduction of GLONASS/GPS satellite monitoring with visualisation and the creation of a unified dispatch service (EDS), the time parameters of work of EMS teams have improved. As a result of improving continuity with emergency medical care divisions (EMCDs) of polyclinics, the proportion of forwarded calls increased (by 12–16%), the total number of visits decreased (by 28 % in 2022 compared to 2018) as well as the average daily load on EMS teams (by 4.8 %). There was an annual increase in the number of calls to medical consultants of the operational department of the CDM and EMS by 1.1–1.2 times, which in turn affected the decrease in the number of unwarranted calls for EMS teams.

Conclusion. The measures to optimise the regional model of the EMS have shown their efficacy and made it possible to ensure the availability and timeliness of EMS provision to the population served in emergency and urgent forms. At the end of 2022, for the first time, the indicator of the provision of the EMS approached the standards (290) and amounted to 312.9 calls per 1,000 population.

Key words: emergency medical care, regional model, optimisation, efficiency.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Bashkina OA, Bogdanyants MV, Kotelnikova EV, Ivanova VN, Erachina SA. Optimisation of emergency medical care: problems, solutions. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):101-106. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-101-106

Введение

Одним из видов медицинской помощи в РФ является скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь (СМП), которая во всех без исключения регионах страны оказывается бесплатно, в круглосуточном режиме, без выходных и праздничных дней. По данным МЗ РФ, ежегодно более 30 % граждан нашей страны обращается за СМП (за 2019 г. – 44 298 675 человек, в 2022 г. – 42,5 млн.). Средний норматив объема этого вида медицинской помощи по Программе ОМС составляет 0,29 вызова на 1 застрахованное лицо [1].

Потребность населения России, как и в Астраханской области, в СМП остается высокой. На протяжении последних лет по ряду причин и, в первую очередь, в связи с увеличением продолжительности жизни, изменением возрастной структуры обслуживаемого населения, сформировалась тенденция увеличения доли вызовов бригад СМП к лицам старше трудоспособного возраста (с 42,2 % в 2021 г. до 44,1 % в 2022 г.). Они составляют группы высокого риска по летальному исходу, тяжелым осложнениям острых и хронических заболеваний, частым повторным вызовам. В этой же категории населения в 2022 г. выросла летальность в машине СМП на 18,9 % [2].

Учитывая социальную значимость и актуальность проблемы, оптимизация оказания населению СМП определена как одна из важных стратегических задач дальнейшего реформирования отечественного здравоохранения в период до 2025 г. Она проводится в рамках целевых федеральных программ в сфере здравоохранения [1, 3].

Важными факторами, способствующими увеличению потребности населения РФ в СМП являются рост продолжительности жизни (в 2022 г. – 72,9 лет вместо 70,1 года в 2021г., прирост в сравнении с 2021 г. – 2,8 года) и интенсивное старение общества. Сохраняются тенденции к росту общей и первичной заболеваемости населения по всем классам болезней (в 2022 г. в сравнении с 2021 г. на 3,8 и 4,6 % соответственно) [1, 2, 4].

В связи с вышеизложенным, до настоящего времени, актуальными остаются вопросы оптимизации и совершенствования СМП (в экстренной и неотложной форме) населению, в том числе и детскому [5, 6, 7].

Реализуемые в регионах программные мероприятия должны обеспечить соответствие федеральным нормативам обеспеченности скорой медицинской помощью на 1 жителя РФ, повысить эффективность деятельности учреждений, оказывающих СМП, улучшить качество, доступность, своевременность скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, сократить время ожидания СМП и ее стоимость.

Важными задачами при этом являются освобождение СМП от выполнения несвойственных функций для улучшения оказания ЭМП при жизнеугрожающих состояниях, повышение эффективного использования ресурсов СМП, исключение дублирования функций поликлиник в часы их работы [6, 7, 8].

Проведенные исследования доказали, что реализация вышеперечисленных задач приводит к снижению частоты выездов бригад СМП (с 312,2 до 300,6 на тысячу всего населения), уменьшению числа лиц, которым была оказана СМП (с 313,6 до 301 на 1000 всего населения, $p < 0,05$) и росту количества выездов бригад ОНМП поликлиник [6].

По данным МЗ РФ в 2022 г., вследствие реализованных мер по оптимизации оказания скорой медицинской помощи в субъектах РФ число вызовов СМП в целом снизилось на 2,9 млн (42,5 млн в 2021 г.). Доля выездов бригад скорой со временем прибытия до пациента менее 20 минут с момента вызова возросла с 83,27 % случаев в 2021 г. до 85,91 % в 2022 г. По итогам прошлого года зафиксировано улучшение времени доезда на место ДТП до 20 минут в 95,03 % вместо 94,38 % в 2021 г. Снизилась доля выездов со временем доезда свыше 40 мин в сравнении с 2021 г. (5,48 % против 7,07 % в 2021 г.), в т. ч. на место ДТП с 1,25 до 1,02 %.

Вместе с тем, как отмечено в решении коллегии Минздрава РФ от 24.03.23 г., имеются проблемы в организации СМП. Это сокращение количества водителей в 2022 г. на 3,12 % или 1425 физических лица по РФ), высокая степень изношенности автопарка специализированного медицинского транспорта (36–65 %). Отмечено сокращение числа врачебных и специализированных бригад СМП за счет увеличения доли фельдшерских, несоответствие в ряде регионов показателя обеспеченности СМП федеральным нормативам [1].

Все перечисленное делает важным и актуальным дальнейшее совершенствование региональных моделей оказания СМП населению, медико-санитарной помощи пострадавшим в условиях ЧС [8, 9, 10].

Цель исследования: провести анализ динамики фактических и плановых показателей деятельности ЦМК и СМП г. Астрахани и оценить эффективность мероприятий по оптимизации оказания скорой медицинской помощи обслуживаемому населению за 2018-2022 гг.

Материал и методы

Проведено сплошное исследование, математический, статистический анализ первичной электронной учетно-отчетной документации в единой медицинской информационно-аналитической системе «Промед» ЦМК и СМП, форм федерального статистического наблюдения №30, 55, 56 за 2018-2022 гг.

Результаты и обсуждение

В Астраханской области в течение ряда последних лет проводились мероприятия по оптимизации и реформированию СМП населению. С этой целью в 2015 г. была проведена реорганизация путем слияния двух медицинских организаций – «Станции скорой медицинской помощи» и «Медицины катастроф». Новое учреждение здравоохранения получило название ГБУЗ АО «Центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи». Это объединение было призвано создать новую региональную модель организации СМП населению и обеспечения медико-санитарных мероприятий при чрезвычайных ситуациях с единым центром руководства и администрирования на основе автоматизации работы, медицинской информационно-аналитической системы управления. Следует отметить, что в настоящее время в нормативно-правовых документах МЗ РФ по оказанию СМП, прописана необходимость проведения такой реорганизации во всех субъектах РФ.

«ЦМК и СМП» обслуживает население города Астрахани и прилегающих к городу населенных пунктов, а также лиц, временно проживающих в зоне ответственности учреждения, общей численностью около 550 тысяч человек, проводит медико-санитарные мероприятия при ЧС на всей территории области.

С учетом обслуживаемого населения и протяженности города организовано 6 подстанций, за которыми закреплены выездные бригады СМП. Сформировано 55 выездных бригад – 32 врачебные и 23 фельдшерские. Кроме этого, в учреждении функционируют 5 авиамедицинских выездных бригад в составе отделения экстренной консультативной СМП. Данные по распределению круглосуточных выездных бригад СМП представлены в табл. 1.

Важной задачей для повышения доступности СМП за счет сокращения времени прибытия к месту

вызова в Астраханской области было внедрение спутниковой системы «ГЛОНАСС/ GPS» и создание единой диспетчерской службы (ЕДС). Эти мероприятия позволили осуществлять мониторинг и оперативное управление транспортными средствами с визуализацией, отслеживать передвижение бригад на линии, контролировать места нахождения АСМП. Были оснащены 25 рабочих мест диспетчера станции (отделения) скорой медицинской помощи. В настоящее время 100 % автомобилей службы СМП всей области оборудованы модулями ГЛОНАСС/GPS. Организация единой диспетчерской оперативного отдела, оснащение санитарного транспорта системой «ГЛОНАСС» позволила контролировать временные характеристики выполнения вызова (своевременность выезда и доезда до адреса, время госпитализации), занятость бригад СМП.

Результатом внедрения вышеуказанной системы явилось сокращение времени прибытия бригад СМП к месту вызова. В 2022 г. доля вызовов СМП со временем доезда до места с момента вызова до 20 минут составила 86,34 %, что в 1,2 раза больше, чем в 2021 г. и выше среднероссийского (85,91 – в 2022 г., 83,27 – в 2021 г.).

Среднесуточная нагрузка на смену в 2022 году составила 502 вызова, что на 4,8 % меньше показателя предыдущего года (2021 г. – 525, 2020 г. – 558 вызовов в смену).

Следует отметить, что Астраханская область, как и многие другие регионы, в 2020-2022 гг. испытала кадровый дефицит в связи с оттоком в центральные регионы, что повлияло на снижение числа фактически работающих бригад СМП на линии. В среднем в смену работало 42-44 бригады, что увеличило нагрузку на одну бригаду до 12 выездов в смену.

В 2022 г. бригадами СМП обслужено 170228 вызовов. Данные о количестве осуществленных выездов представлены в табл. 2.

Таблица 1
Характеристика выездных бригад скорой медицинской помощи по состоянию на 01.01.2022 г.

Table 1

Characteristics of the mobile EMC teams by 01.01.2022

Подстанции	Центральная	Трусовская	Ленинская	АЦКК	Комсомольская	Советская
Число круглосуточных выездных бригад всего, в том числе:	25	10	7	4	6	3
Общепрофильные, из них:	14	7	6	4	4	3
врачебные	5	3	3	1	2	1
фельдшерские	9	4	3	3	2	2
специализированные, из них	11	3	1	–	2	–
анестезиологии и реанимации	5	1			1	
анестезиологии и реанимации педиатрические	1	–				–
педиатрические	4	2	1		1	
акушерско-гинекологические	1					

Таблица 2

Количество вызовов, выполненных выездными бригадами СМП за период 2018-2022 гг.

Table 2

Number of calls responded by the mobile EMC within the period from 2018 to 2022

Год	Количество обслуженных вызовов (абсолютное число)	Количество безрезультативных вызовов (абсолютное число)	Доля безрезультативных вызовов (%)
2018	217 903	10060	4,6
2019	224 605	12618	5,6
2020	204 138	17113	8,4
2021	191 502	18000	9,4
2022	170 228	13300	7,6

Полученные за анализируемый период данные, демонстрируют ежегодное снижение общего количества обслуженных вызовов (в 2022 г. на 12,5 % в сравнении с 2021 г., на 28 % – в сравнении с 2018 г.).

Таким образом, за последний 2022 год количество обращений за скорой медицинской помощью снизилось в 1,1 раза, за пять последних лет этот показатель уменьшился в 1,3 раза.

Для оптимизации СМП в составе оперативного отдела ЦМК и СМП был создан единый диспетчерский центр (ЕДЦ) и внедрено дистанционное врачебное консультирование. Рабочие места диспетчеров по приему и передаче вызовов и врачей-консультантов оборудованы современной оргтехникой, используется IP-телефония.

Все поступающие в ЕДЦ вызовы СМП дифференцируются на неотложные и экстренные. В настоящее время организация деятельности ЦМК и СМП предусматривает передачу через ЕДЦ потока вызовов неотложной помощи в амбулаторно-поликлинические учреждения, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению по территориальному принципу.

Известно, что ОНМП, оказывая первичную медико-санитарную помощь в неотложной форме прикрепленному населению в часы работы поликлиник, существенно снижают нагрузку на медицинские организации, оказывающие СМП. В результате

улучшаются показатели работы: уменьшаются суточная нагрузка на выездные бригады СМП и время доезда с момента вызова [7, 8].

По данным ЦМК и СМП в 2022 г., в пункты НМП территориальных поликлиник передано на обслуживание 26951 вызов (2019 г. – 27910 вызовов, 2020 г. – 28450 вызов, 2021 г. – 45701 вызовов). Данные представлены в табл. 3.

Полученные данные демонстрируют рост удельного веса вызовов, переданных на обслуживание в ОНМП. Можно отметить резкий рост числа переадресованных в поликлиники вызовов в 2021 г. – в 1,6 раза по сравнению с 2020 г. Это было связано с подъемом заболеваемости ковидом-19 и ОРВИ, гриппом среди населения, в том числе детского. В целом же установлено, что от 12,5 до 16 % вызовов передаются в ОНМП, что также существенно снижает нагрузку на бригады СМП.

Таким образом, создание ЕДЦ, дифференциация, маршрутизация неотложных вызовов способствовали улучшению преемственности с ОНМП в поликлиниках и положительно сказались на показателях работы ЦМК и СМП.

Помимо ЕДЦ в оперативном отделе ЦМК и СМП свою работу в круглосуточном режиме выполняют врачи-консультанты (1 врач в смену). Для обеспечения их деятельности была выделена отдельная телефонная линия.

Ежегодно врачи-консультанты принимают более 25 000 звонков, из них по поводу состояния здоровья взрослого населения до 60 %. В смену принимается от 60 до 100 обращений по телефону. Каждый пятый вызов передается для обслуживания бригадой СМП. Подавляющее большинство принятых звонков (80 %) закончились консультацией специалиста по телефону, справочной информацией. Следует отметить тот факт, что врачи-консультанты не только принимают звонки от граждан, но и сами активно обзванивают пациентов, ожидающих приезда бригады СМП, дают рекомендации. На долю таких звонков приходится более 60 % от общего количества. После консультации врача при отсутствии необходимости

Таблица 3

Количество вызовов, переадресованных ЦМК и СМП, в территориальные поликлиники за 2018-2022 гг.

Table 3

Number of calls forwarded by CDM and EMC to the local polyclinics within the period from 2018 to 2022

Показатели	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Выполнено вызовов ЦМК СМП	217903	224605	204138	191502	170228
Количество вызовов, переданных в ОНМП поликлиник	29541	27910	28450	45701	26951
Удельный вес вызовов, переданных в ОНМП (%)	13,5	12,4	13,9	23,9	15,8

происходит отмена вызова СМП, что снижает число необоснованных выездов. Количество обращений к врачам-консультантам ежегодно увеличивается (в 1,1-1,2 раза). В 2022 г. их было 27200 за год, из них доля звонков по инициативе врача-консультанта составила 63 % или 17136, в 2018 г. – 22825 всего, по инициативе врача-консультанта – 12325 или 54 %. Прирост числа дистанционных консультаций по телефону за 2018-2022 гг. составил 1,2 раза.

Таким образом, организация дистанционного консультирования способствует снижению непрофильной обращаемости населения. В 2022 г. 7,2 % от общего числа вызовов (13300 вызовов) признаны безрезультативными. В сравнении с 2021 г. доля безрезультативных вызовов снизилась почти на 5000 вызовов, что в первую очередь отражает хорошую работу диспетчерской службы по приему и сортировке вызовов и врачей-консультантов. Кроме того, оказание консультативной помощи до приезда бригады СМП, обслуживающей вызов, снижает риск осложнений и летального исхода.

Анализ показателя обеспеченности населения СМП демонстрирует, что в 2022 г. он максимально приблизился к нормативному и составил 312,9 вызова на 1000 населения. Данные за 2018-2022 гг. представлены на диаграмме (рисунок).

Таким образом, в 2022 г. «ЦМК и СМП» впервые достигнут уровень обеспеченности скорой медицинской помощью, приближенный к нормативу, утвержденному ФФОМС (290 вызовов на 1000 населения).

Процессы старения населения и тенденции к росту заболеваемости взрослых и детей сохраняются и повышают потребность в оказании СМП в неотложной и экстренной форме. Имеющиеся проблемы с кадровым обеспечением, оснащением службы СМП специализированным автотранспортом, недостаточная обеспеченность и доступность скорой

медицинской помощи населению, требовали поиска путей решения. Назрела необходимость в изменении региональной модели организации СМП и медицины катастроф, на основе единой системы организации и управления.

В Астраханской области были реализованы комплексные меры по совершенствованию системы приема вызовов, их дифференциации на неотложные и экстренные, переадресации неотложных – в территориальные поликлиники. Улучшение преемственности в работе с ОНМП в учреждениях первичного звена здравоохранения, позволило оптимизировать работу ЦМК и СМП: сократить число вызовов и уменьшить количество выездов СМП в часы работы поликлиник, снизить суточную нагрузку на бригады СМП.

Автоматизация деятельности, внедрение единой информационной системы, спутникового мониторинга АСМТ, дистанционного консультирования, создание ЕДЦ, позволили улучшить показатели деятельности ЦМК и СМП и повысить уровень доступности и обеспеченности скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи.

Заключение

Таким образом, выстроенная в регионе за последние годы новая модель организации СМП, проведенные по ее оптимизации и совершенствованию мероприятия, демонстрируют свою эффективность. Фактические показатели работы ЦМК и СМП приближены к нормативам, установленным Федеральным ФОМС, обеспечена доступность этого вида медицинской помощи для обслуживаемого населения. Существующие в настоящее время проблемы диктуют необходимость поиска других эффективных способов и путей решения задач по дальнейшему совершенствованию региональных моделей оказания СМП населению.

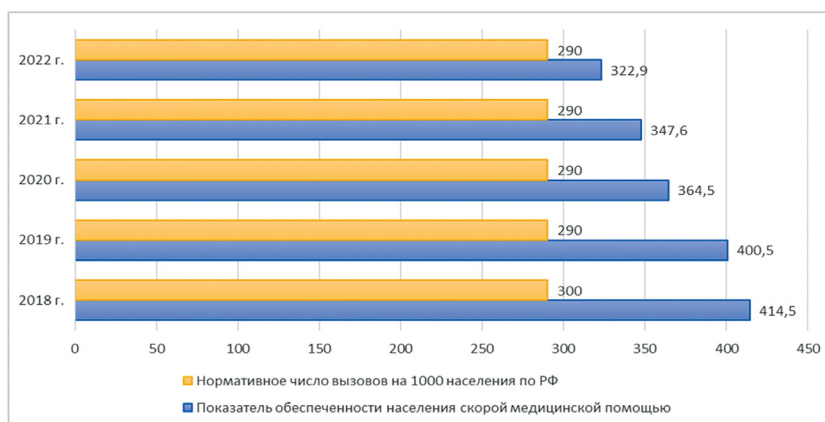


Рисунок. Динамика показателя обеспеченности населения скорой медицинской помощью за 2018-2022 гг. (число выездов на 1000 населения).

Figure. The dynamics of provision of emergency medical care to the population within the period from 2018 to 2022 (number of calls in 1,000 of the population).

Литература / References

1. Об итогах работы МЗ РФ в 2022 г. и задачах на 2023 год. Ссылка активна на 09.10.23. [On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2022 and tasks for 2023. Accessed October 09, 2023. (In Russian)] <http://medinvestclub.ru>.
2. Багненко СФ, Мирошниченко АГ, Алимов РР, Шляфер СИ. Оценка состояния скорой медицинской помощи в разных условиях ее оказания в Российской Федерации. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(2):124-130. [Bagnenko SF, Miroshnichenko AG, Alimov RR, Shlyfer SI. Assessment of the state of emergency medical care in different conditions of its provision in the Russian Federation. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;(2):124-130. (In Russian)] DOI: 10.17116/anaesthesthology20211021124
3. Власова ОВ. О проблемах развития службы скорой медицинской помощи в РФ. *Азимут научных исследований: экономика и управление*. 2020;9(2):111-113. [Vlasova OV. On the problems of the development of the ambulance service in the Russian Federation. *Azimuth of Scientific Research: Economics and Management*. 2020;9(2):111-113. (In Russian)] DOI: 10.26140/anie-2020-0902-0022
4. Багненко СФ, Мирошниченко АГ, Шляфер СИ, Алимов РР, Теплов ВМ, Разумный НВ, Туров ИА. Результаты работы скорой медицинской помощи вне медицинских организаций и в стационарных условиях в РФ. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2020;(1):5-11 [Bagnenko SF, Miroshnichenko AG, Shlyfer SI, Alimov RR, Teplov VM, Razumnyi NV, Turov IA. The results of the work of emergency medical care outside medical organizations and in stationary conditions in the Russian Federation. *Medical-biological and Socio-psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020;(1):5-11 (In Russian)] ID 42544338
5. Барсукова ИМ. Педиатрические аспекты оказания скорой медицинской помощи в РФ. *Вестник Северо-Западного медицинского университета*. 2017; 9(3):102-109. [Barsukova IM. Pediatric aspects of emergency medical care in the Russian Federation. *Bulletin of Northwestern Medical University*. 2017; 9(3):102-109. (In Russian)] DOI: 10.17816/mechnicov201793102-109
6. Шляфер СИ. Анализ показателей работы скорой медицинской помощи в России. *Скорая медицинская помощь*. 2019;(2):4-13. [Shlyfer SI. Analysis of the performance of emergency medical care in Russia. *Emergency medical care*. 2019;(2):4-13. (In Russian)] DOI: 10.24884/2072-6716-2019-20-2-4-13
7. Абрамова НР. Преемственность и взаимосвязь в работе скорой медицинской помощи с другими медицинскими организациями. *Медсестра*. 2020;(9):16-21. [Abramova NR. Continuity and interconnection in the work of emergency medical care with other medical organizations. *Nurse*. 2020;(9):16-21. (In Russian)] DOI: 10.3920/med-05-2009-02
8. Брынза НС, Салманов ЮМ, Сульдин АМ. Организация оказания неотложной медицинской помощи пациентам службы скорой медицинской помощи:

материалы Международного научного форума *Наука и инновации – Современные концепции*. 2019;(1):58-62. [Brynza NS, Salmanov YuM, Suldin AM. Organization of emergency medical care for patients of the ambulance service. Materials of the International Scientific Forum *Science and Innovation – Modern Concepts*. 2019;(1):58-62. (In Russian)] ID 41109250

9. Шнитко СН. Актуальные вопросы скорой медицинской помощи и медицины катастроф. *Военная медицина*. 2022;4(65):157-158. [Shnitko SN. Topical issues of emergency medical care and disaster medicine. *Military Medicine*. 2022;4(65):157-158. (In Russian)] DOI:10.51922/2074-5044-2022-4.157

10. Салманов ЮМ, Сульдин АМ, Брынза НС. О круглосуточных бригадах скорой медицинской помощи. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017;25(5):295-297. [On round-the-clock ambulance teams. *Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine*. 2017;25(5):295-297. (In Russian)] DOI: 10.18821/0869-0866x-2017-25-5-295-297

Сведения об авторах

Башкина Ольга Александровна, ректор, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел.: +7(927)5709931; e-mail: post@astgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Богданынц Мая Владимировна, к. м. н., доцент, Астраханский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел.: +7(961)8131812; e-mail: bogdanmv1960@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4130-4006>

Котельникова Елена Владимировна, главный врач, «Центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи»; адрес: Российская Федерация, 414040, г. Астрахань, ул. Луконина, 5; тел.: +7(908)6188090; e-mail: elenakotelnikova2013@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6195-5380>

Иванова Валерия Николаевна, клинический ординатор, Астраханский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; врач выездной бригады скорой медицинской помощи; Центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи; адрес: Российская Федерация, 414040, г. Астрахань, ул. Луконина, 5; тел.: +7(989)7909939; e-mail: vrach_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7155>

Ерачина Светлана Анатольевна, начальник отдела статистики, анализа и прогнозирования, врач-методист; Медицинский информационно-аналитический центр; адрес: Российская Федерация, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16В; тел.: +7(917)0853844; e-mail: miacao@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5497-9234>

Author information

Olga A. Bashkina, Rector, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University; Address: 121, Baku Str., Astrakhan, Russian Federation 414000; Phone: +7(927)5709931; e-mail: post@astgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Maya V. Bogdanyants, Associate Professor, Cand. Med. Sci., Astrakhan State Medical University; Address: 121, Baku Str., Astrakhan, Russian Federation 414000; Phone: +7(961)8131812; e-mail: bogdanmv1960@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4130-4006>

Elena V. Kotelnikova, Chief Physician, Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care; Address: 5, Lukonina Str., Astrakhan, Russian Federation 414040; Phone: +7(908)6188090; e-mail: elenakotelnikova2013@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6195-5380>

Valeria N. Ivanova, clinical resident, Astrakhan State Medical University; Address: 121, Baku Str., Astrakhan, Russian Federation 414000; doctor of the mobile ambulance team; Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care; Address: 5, Lukonina Str., Astrakhan, Russian Federation 414040; Phone: +7(989)7909939; e-mail: vrach_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7155-7713>

Svetlana A. Erachina, Head of the Department of Statistics, Analysis and Forecasting, Methodologist; Medical Information and Analytical Center; Address: 16V, Tatischeva Str., Astrakhan, Russian Federation 414056; Phone: +7(917)0853844; e-mail: miacao@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5497-9234>

Дата поступления: 21.08.2023
Дата рецензирования: 03.11.2023
Принято к публикации: 30.11.2023

Received 21 August 2023
Revision Received 03 November 2023
Accepted 30 November 2023



Случаи из практики / Cases from practice

© АНАНЬЕВ В. А., ЛУБЯНСКИЙ В. Г.

УДК 616.61-002.3

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-107-111

Результаты применения медикаментозно – хирургических методов коррекции нарушений гемодинамики почек у больных с деструктивным пиелонефритом

В. А. Ананьев¹, В. Г. Лубянский²

¹ Краевая клиническая больница, Барнаул 656038, Российская Федерация

² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен клинический случай хирургического лечения пациента, страдающего острым деструктивным пиелонефритом, прооперированным с применением гибридных хирургических технологий на базе урологического отделения КГБУЗ ККБ г. Барнаула. Проводился анализ состояния кровообращения в почке с помощью КТ – перфузии почек, степень коррекции показателей эндотелиальной дисфункции, морфологическое исследование материала. Послеоперационный период протекал благоприятно с сохранением почки, сокращением сроков госпитализации, снижением интенсивности болевого синдрома в области поражённой почки, положительной динамикой лабораторных показателей у больных основной группы. Результаты исследования показывают перспективность оценки подходов к тактике лечения больных с острым деструктивным пиелонефритом, основанных на результатах КТ – перфузии почек. Представленная методика демонстрирует преимущества применения гибридного хирургического подхода к лечению больных с тяжёлыми формами деструктивного пиелонефрита.

Ключевые слова: ретроперитонеоскопическая санация, эндоваскулярный доступ, деструктивный пиелонефрит, эндоваскулярная дисфункция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ананьев ВА, Лубянский ВГ. Результаты применения медикаментозно – хирургических методов коррекции нарушений гемодинамики почек у больных с деструктивным пиелонефритом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(6):107-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-107-111

Results of the use of medical and surgical methods for correction of circulatory disorders in the kidney in patients with destructive pyelonephritis

V. A. Ananiev¹, V. G. Lubyansky^{1,2}

¹ Altay Regional Hospital, Barnaul 656038, Russian Federation

² Altay State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

Abstract. The article presents a clinical case of surgical treatment of a patient with acute destructive pyelonephritis with application of hybrid surgical technology at the premises of the urological department at the Krai Government-owned Publicly Funded Health Care Institution «Regional Clinical Hospital» in the city of Barnaul. The blood circulation status in the kidney was analysed using CT perfusion of the kidneys, the degree of endothelial dysfunction parameters correction and morphological analysis of the material. The postoperative period was favourable with preserved kidney, decreased hospitalisation term, lowered intensity of the pain syndrome in the area of affected kidney, positive dynamics of laboratory parameters in patients of the main group. The study results show the prospect in assessment of the approaches to treatment tactics for patients with acute destructive pyelonephritis based on the results of CT perfusion of kidneys. The presented method demonstrates the advantages of applying the hybrid surgical approach to treatment of patients with severe forms of destructive pyelonephritis.

Key words: retroperitoneoscopic sanitation, endovascular access, destructive pyelonephritis, endovascular dysfunction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ananiev VA, Lubyansky VG. Results of the use of medical and surgical methods for correction of circulatory disorders in the kidney in patients with destructive pyelonephritis. *Siberian Medical Review.* 2023;(6):107-111. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-107-111

Введение

Распространенность острого пиелонефрита в России составляет от 0,9 до 1,3 млн. ежегодно. Мужчины страдают данной патологией в 4 раза реже, чем женщины. Заболевание имеет стойкую тенденцию к росту с увеличением частоты обострений и смертности. Острый пиелонефрит составляет 14 % из всех заболеваний почек, а у каждого третьего развиваются

деструктивные формы этого заболевания, при этом на первичный приходится 17,6 % случаев и 82,4 % на вторичный соответственно. К осложнениям течения острого пиелонефрита можно отнести нарушение функциональной способности почек – в 42,1 %, развитие сепсиса – в 10,3 % случаев. Смертность при остром деструктивном пиелонефрите, осложнившимся сепсисом, составляет от 42 до 80 % [1].

За последнее время отмечается рост заболеваемости острым пиелонефритом, что приводит к увеличению экономических затрат, связанных с диагностикой и лечением заболевания. Увеличивается количество случаев острого пиелонефрита, требующих хирургического лечения [2].

Основными детерминантами доставки кислорода в паренхиму почек являются почечный кровоток и прежде всего местная перфузия тканей. Нарушение микроциркуляции приводит к гипоксии и метаболическому ацидозу тканей почки с последующим угнетением обменных процессов. Одновременно с этим происходит накопление и циркуляция в крови протеолитических ферментов, образованных при гибели бактерий и разрушении тучных клеток. Ранние изменения тканей включают спазм сосудов, разрушение эндотелия, повышение проницаемости сосудов, активизация иммунных клеток и разрушение тканей [3].

Повреждение сосудистой стенки приводит к повышению сосудистого тонуса и ишемии почечной паренхимы. Создаются условия для формирования микроагрегатов лейкоцитов и эритроцитов. На этом фоне присоединяется локальный тромбоз, связанный с экспрессией тканевого фактора лейкоцитарного происхождения. Дисфункция эндотелия определяется как неадекватное образование различных биологически активных веществ, которые приводят к функциональной недостаточности эндотелия сосудов почек, к критическому фактору развития системной воспалительной реакции [1]. Эндотелиальная дисфункция – это генерализованное повреждение гомеостаза и дисбаланс эндотелий-продуцирующих факторов расслабления и сокращения сосудов. Кроме снижения тканевой перфузии, активация лейкоцитов обуславливает повреждение эндотелия за счёт высвобождения цитотоксических медиаторов [4].

Повреждение цитокинами эндотелия сосудов микроциркуляторного русла повышает проницаемость плазменных белков в интерстиций сосудистой стенки, ухудшает синтез компонентов гликокаликса, приводит к формированию микротромбов, в результате чего развивается органная дисфункция и нарушается перфузия тканей [3].

В этой связи целесообразны дальнейшие исследования по оценке эффективности и использования алпростадил при органной патологии сосудистого генеза. На основании результатов экспериментальных и клинических исследований полагают, что алпростадил, взаимодействуя со специфическими гломерулярными рецепторами и стимулируя внутриклеточную цАМФ, увеличивает плазмоток и фильтрационную поверхность клубочков и вызывает вазодилатацию. Основным почечным протективным действием его является расширение почечных сосудов, достижение почечного сосудистого релаксационного баланса без системной гипотензии и ингибирование агрегации тромбоцитов [5].

Таким образом, алпростадил рассматривается как препарат выбора при тяжелых ишемических поражениях и корректор эндотелиальной дисфункции.

Клинический пример

Больная 3. 45 лет госпитализирована в отделение урологии №2 ККБ по экстренным показаниям из ЦРБ (находилась 10 дней в терапевтическом отделении) с жалобами на слабость, t до 38,5-39,0 в течение недели, озноб, боли интенсивного характера в правой поясничной области. Больной проведено общеклиническое обследование и КТ – перфузии почек. При проведении анализа полученных данных (табл. 1) выявлены следующие результаты: корковый слой правой почки (патология) – снижение скорости кровотока (AF) на 46 %, снижение проницаемости (FE) на 67 %, мозговой слой правой почки (патология) – снижение скорости кровотока (AF) на 4 %, снижение проницаемости (FE) на 57 %. Объем кровенаполнения (BV) в норме в обеих слоях почки. В контралатеральной почке все показатели в норме.

Учитывая результаты общеклинических обследований, данные КТ – перфузии почек (рис. 1) и данные МСКТ с болюсным контрастированием (рис. 2), данные лабораторных обследований, клиническое течение заболевания, выставлен диагноз: гнойный пиелонефрит справа. Абсцессы в/полюса правой почки. Больной проведена ретроперитонеоскопическое иссечение деструктивных очагов почки с инфузией алпростадил в/а через катетер, установленный в правую почечную артерию.

Таблица 1

Показатели КТ-перфузии

Table 1

CT perfusion parameters

Показатель/Index	Референтные значения/Reference values		Значения больного/Patient values	
	Мозговой слой / Medulla	Корковый слой / Cortical layer	Мозговой слой / Medulla	Корковый слой / Cortical layer
Артериальная (AF)	222 ± 24	335 ± 29	214	182
Объем крови (BV)	43 ± 12	47 ± 26	71	55
Проницаемость (FE)	46 ± 18	55 ± 18	20	18

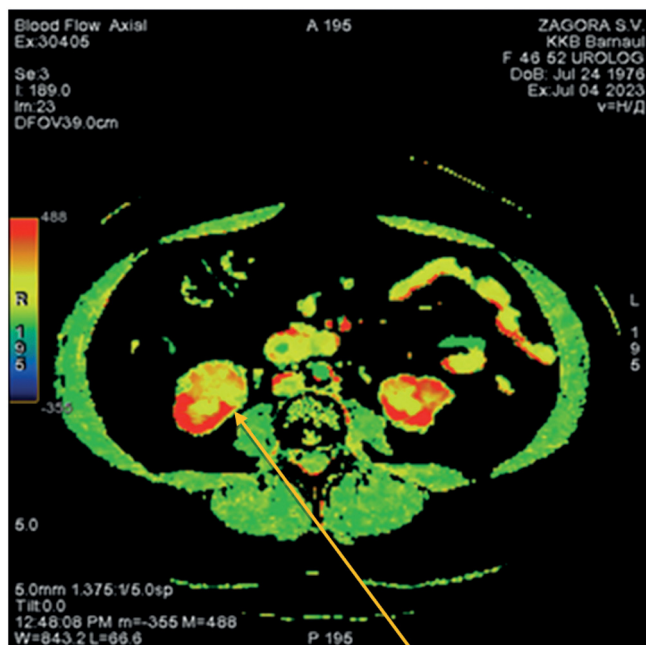


Рисунок 1. Перфузионная карта. Определяется выраженное снижение артериального кровотока верхнего полюса правой почки.

Figure 1. Perfusion map. A pronounced decrease in arterial blood flow in the upper pole of the right kidney is detected.

Описание методики. В условиях гибридной операционной под ЭТН в положении на боку ретроперитонеоскопическим доступом на стороне поражения осуществляется иссечение деструктивных очагов почки с частичным удалением участка капсулы почки и дренированием забрюшинного пространства. У каждого больного брали участок капсулы и ткани почки на морфологическое исследование и посев. Далее под R-контролем эндоваскулярным доступом проводится катетеризация почечной артерии через бедренную по Сельдингеру. В палате проводится введение алпростадилла в дозе 60 мкг (3 ампулы) разведённые на 50.0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия с помощью инфузомата в течении 3-х суток. Патент на методику № 2620756 в 2017 г.

При оценке лабораторных показателей больной видна достаточно быстрая положительная динамика нормализации, представленных в табл. 2.

Послеоперационный период протекал благоприятно. Почки сохранены. Больной выписан с выздоровлением на 14-й койко-день.

Обсуждение

При морфологическом исследовании установлено наличие полнокровия и расширение просвета перитубулярных капилляров с массивной лейкоцитарной инфильтрацией с примесью макрофагов. Обнаружены явления стаза форменных элементов,

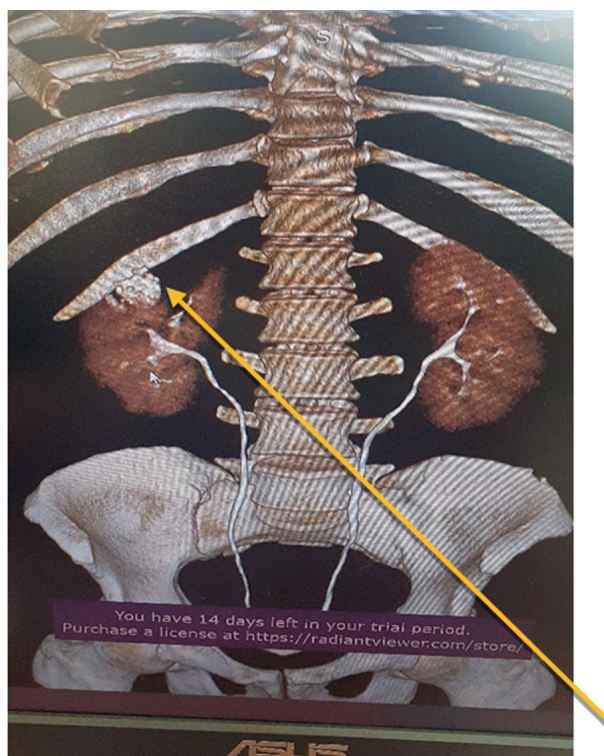


Рисунок 2. МСКТ почек с болюсом. Очаги деструкции в правой почке.

Figure 2. MSCT of the kidneys with bolus. Foci of destruction in the right kidney.

Таблица 2

Лабораторные показатели больного

Table 2

Laboratory parameters of the patient

	До операции / Before surgery	10-й день / 10th day
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	98	113
Лейкоциты / Leukocytes (*10 ⁹)	18,3	7,9
СОЭ (мм/час) / ESR (mm/hour)	54	38
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	29,9	9,1
Пресепсин (пг/мл) / Presepsin (pg/ml)	428	76
ЦРБ (мг/л) / CRP (mg/l)	312,5	77,3

локальные деструктивные изменения стенки микрососудов. Выявлены следующие признаки повреждения эндотелиоцитов капилляров:

- выраженное набухание эндотелия со снижением фенестрации.
- везикулярные включения в цитоплазму эндотелиоцитов.
- просветление матрикса митохондрий с нарушением целостности внутренней мембраны и дезорганизацией крист.
- набухание и гомогенизация базальной мембраны (рис. 3).

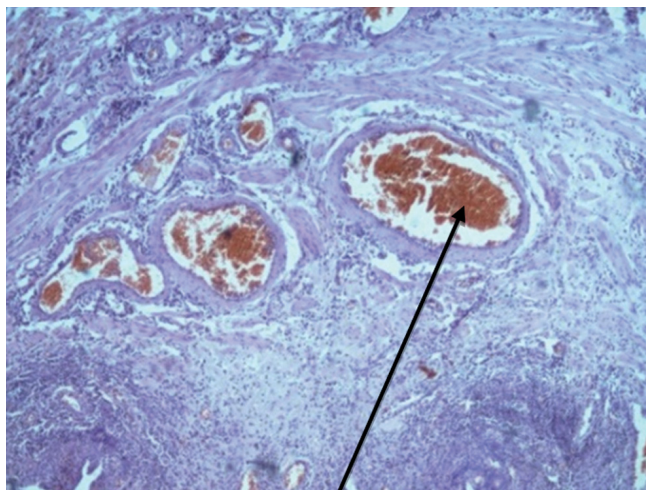


Рисунок 3. Воспаление и тромбоз в просвете сосудов почки.

Figure 3. Inflammation and thrombosis in the lumen of the vessels of the kidney.

Интерстиций характеризовался разрыхлением, низкой плотностью соединительнотканного матрикса и фрагментацией коллагеновых волокон. В области кратера апостемы была выражена максимальная реорганизация интерстиция.

В зонах интактной паренхимы, перифокально очагу деструкции, в просвете капилляров и артериол определяются агрегаты тромбоцитов, заполняющие просвет кровеносных сосудов (рис. 4).

Таким образом, на основании морфологических исследований установлено, что у больных с острым деструктивным пиелонефритом имеется микротромбоз и блокада микроциркуляции дистального сосудистого русла почки.

Догоспитальный этап в исследуемых группах составил от 7 до 14 суток (среднее значение – 7,85±1,3 суток). Больные госпитализированы в ККБ Алтайского края по экстренным показаниям из ЦРБ. Среднее значение температуры при поступлении составили 38,95±0,36.

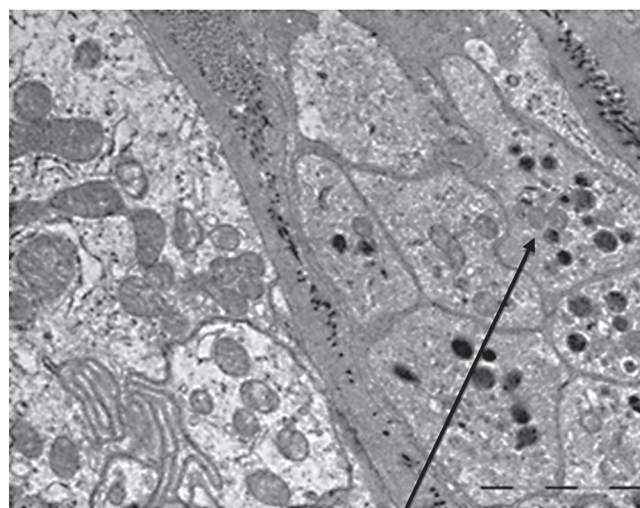


Рисунок 4. Область, перифокальная зоне гнойной деструкции. Агрегаты тромбоцитов в просвете перитубулярного капилляра. Контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца; Zeiss, Libra 120. x5000.

Figure 4. Area, perifocal zone of purulent destruction. Platelet aggregates in the lumen of the peritubular capillary. Contrast uranyl acetate and lead citrate; Zeiss, Libra 120. x5000.

При анализе результатов лечения (табл. 3) установлено, что у больных основной группы в послеоперационном периоде дренажи после операции удалялись раньше, а уровень болевого синдрома был в 2 раза менее выражен. Это дало возможность снизить количество назначаемых обезболивающих препаратов. В связи с этим, больные основной группы активизировались быстрее. Длительность проведения обеих методик сопоставима по времени с увеличением сроков на 20 минут у больных основной группы для проведения эндоваскулярного этапа. При этом объём кровопотери у больных группы сравнения был больше в 2 раза, что безусловно сказалось на увеличении сроков госпитализации больных, перенесших классические методики хирургического лечения деструктивного пиелонефрита.

Таблица 3

Результаты лечения больных различными методами.

Table 3

Results of treating the patients with various methods.

Показатели/Indicators	Группа сравнения / Comparison group n=31	Основная группа / Main group n=29	p
Количество баллов в Verbal Rating Scale в первые сутки после операции / The number of points in the Verbal Rating Scale on the first day after surgery	4 (+0,13)	2 (+0,50)	< 0,05
Время дренирования (дни) / Drainage time (days)	5 (+0,75)	2 (+0,58)	< 0,05
Кровопотеря (мл) / Blood loss (ml)	300 (+ 0,10)	150 (+ 0,74)	< 0,05
Активизация больного (дни) / Activation of the patient (days)	4 (+0,26)	2 (+0,19)	< 0,05
Время операции (мин) / Operation time (min)	50 (+ 0,87)	60 (+ 20) (эндоваскулярный этап) / (endovascular stage)	< 0,05
Сроки госпитализации (дни) / Duration of hospitalization (days)	22 (+ 0,31)	16 (+ 0,28)	< 0,05

Выводы

1. Представленная методика коррекции эндотелиальной дисфункции путём малоинвазивного иссечения очагов деструкции в почке и применения регионарной инфузии ПГЕ1 (алпростадила) осуществляет деблокирование микроциркуляторного русла и улучшение кровообращения в почке.

2. При оценке результатов хирургического лечения больных установлено снижение числа нефрэктомий с 12,9 % в группе сравнения до 3,5 % в основной группе. Летальных исходов в основной группе не зарегистрировано. В группе сравнения она составила 3,2 %.

Литература / References

1. Hudson C, Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. *British Journal of Nursing*. 2020;29(3):144-150. DOI: 10.12968/bjon.2020.29.3.144

2. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. Интегративная урология. Руководство для врачей. М., Медфорум, 2014; 432 с. [Glybochko PV, Alyaev YG. Integrativnaya urologiya. Rukovodstvo dlya vrachev. M., Medforum, 2014; 432 p. (In Russian)]

3. Zeng L, Wang Q, Wu W. Emphysematous pyelonephritis. *North American Journal of Medicine and Science*. 2022;364(2):e25. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.04.001

4. Бережной АГ, Винник ЮС, Дунаевская СС, Антюфьева ДА. Возможности прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной

болезнью. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;13(2):109-113. [Berezhnoy AG, Vinnik YuS, Dunaevskaya SS, Antyufriyeva DA. Possibilities of predicting the development of inflammatory complications of the postoperative period in patients with urolithiasis. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2019;13(2):109-113. (In Russian)] DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16325

5. Alvandi Z, Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(9):2357-2369. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.313788

Сведения об авторах

Ананьев Владимир Александрович, к. м. н., заведующий урологическим отделением № 2, Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1; тел: +7(3852)689585, e-mail: urologkbb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1636-3151>.

Лубянский Владимир Григорьевич, д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии; Алтайский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1; тел: +7(3852)689674, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Author information

Vladimir A. Ananov, Cand. Med. Sci., Head of the Urology Department № 2; Altay Regional Hospital, Address: 1, Lyapidevsky Str., Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7(3852)689585, e-mail: urologkbb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1636-3151>.

Vladimir G. Lubyansky, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Ave. Barnaul, Russian Federation 656038; Altay Regional Hospital, Address: 1, Lyapidevsky Str., Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7(3852)689674, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Дата поступления: 15.08.2023

Дата рецензирования: 23.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 15 August 2023

Revision Received 23 November 2023

Accepted 30 November 2023

© ШКЛЯЕВ А. Е., СЕМЕНОВЫХ Е. А., ДЕНИСОВА Н. Ю., КИРЬЯНОВ Н. А., ДАВЛЯТШИН Р. И.

УДК 616-003.821

DOI: 10.20333/25000136-2023-6-112-116

Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики

А. Е. Шкляев¹, Е. А. Семеновых², Н. Ю. Денисова³, Н. А. Кирьянов¹, Р. И. Давлятшин¹

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск 426034, Российская Федерация

²Республиканское патологоанатомическое бюро, Ижевск 426039, Российская Федерация

³Первая республиканская клиническая больница, Ижевск 426039, Российская Федерация

Резюме. Амилоидоз представляет собой большую группу заболеваний, в основе которых лежит стромально-сосудистый протеиноз: внеклеточное отложение патологического нерастворимого гликопротеида в органах и тканях, что может привести к тяжелой органной дисфункции. Заболеваемость AL-амилоидозом составляет 8-12 случаев на 1 млн населения в год. Несмотря на то, что амилоидоз нередко встречается в клинической практике, к сожалению, эта проблема оставлена без внимания со стороны Российских научных обществ, периодических изданий и врачей, которые, даже несмотря на свой опыт и высокую квалификацию, не диагностируют это заболевание. В обзоре рассматривается клинический случай первичного амилоидоза, с преимущественным поражением сердца и единственной почки. По клинической картине на первый план вышла сердечная и почечная недостаточность. Несмотря на проведенное медикаментозное лечение, состояние пациента стремительно ухудшалось. Сложность постановки точного диагноза была связана с многообразием жалоб пациента и клинических проявлений, что привело к верификации диагноза посмертно. Для своевременной диагностики амилоидоза необходимо проводить биопсию органов, наиболее уязвимых к данному заболеванию, с целью обнаружения амилоидных фибрилл в пораженных тканях.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, кардиомиопатия, амилоид, кардиомегалия, диагностика, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шкляев АЕ, Семеновых ЕА, Денисова НЮ, Кирьянов НА, Давлятшин РИ. Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(6):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-112-116

Clinical and anatomical characteristics of systemic amyloidosis with impairment of heart and kidneys: a clinical case

A. E. Shklyayev¹, E. A. Semenovih², N. Y. Denisova³, N. A. Kiryanov¹, R. I. Davlyatshin¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk 426034, Russian Federation

²Republican Pathoanatomical Bureau, Izhevsk 426039, Russian Federation

³The First Republican Clinical Hospital, Izhevsk 426039, Russian Federation

Abstract. Amyloidosis is a large group of diseases based on stromal-vascular proteinosis: extracellular deposition of pathological non-soluble glycoprotein in organs and tissues, which may lead to severe organ dysfunction. AL-amyloidosis incidence amounts to 8-12 cases in 1,000,000 of the population per year. Despite the fact that amyloidosis often occurs in clinical practice, this problem is unfortunately denied attention from Russian scientific societies, periodicals and physicians who, even with their experience and high qualification, do not diagnose this disease. The review considers a clinical case of primary amyloidosis with predominant impairment of heart and the only kidney. Clinical picture-wise, heart and kidney failure was in the foreground. Despite the medicinal treatment provided, the patient's condition was rapidly deteriorating. The difficulty of accurate diagnosis was associated with the variety of the patient's complaints and clinical manifestations, which lead to the verification of the diagnosis post mortem. Modern diagnosis of amyloidosis requires biopsy of organs that are most vulnerable to this disease with the aim to detect amyloid fibrils in the affected tissues.

Key words: AL-amyloidosis, cardiomyopathy, amyloid, cardiomegaly, diagnosis, chronic heart failure, chronic renal failure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shklyayev AE, Semenovih EA, Denisova NY, Kiryanov NA, Davlyatshin RI. Clinical and anatomical characteristics of systemic amyloidosis with impairment of heart and kidneys: a clinical case. *Siberian Medical Review*. 2023;(6):112-116. DOI: 10.20333/25000136-2023-6-112-116

Введение

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида [1]. Изучение молекулярных механизмов развития амилоидоза позволило выделить различные формы

заболевания, основываясь на типе фибриллярного компонента патологического белка [2]. Заболеваемость AL-амилоидозом составляет около 12 случаев на миллион человек в год [3]. Неспецифичность симптомов обуславливает трудности диагностики этого заболевания, в то время как лечение может

быть эффективно только на ранних стадиях патологического процесса. В этой связи необходим сбор редких клинических наблюдений с последующей их демонстрацией и обсуждением [4]. Окончательный диагноз амилоидоза сердца подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей. С целью повышения осведомленности врачей о данной проблеме приводим собственное клинко-анатомическое наблюдение.

Клинический случай

Мужчина, 58 лет, поступил в кардиологическое отделение 24 мая 2022 года с жалобами на сухой кашель, чувство нехватки воздуха в покое, в положении лёжа на спине, из-за чего вынужден спать полусидя. Также отмечал общую слабость, быструю утомляемость, отеки ног, снижение аппетита, повышенную жажду, периодическую тошноту и рвоту. Клиническая картина соответствовала хронической почечной недостаточности (ХПН).

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью. Также мужчина сообщил, что в 2013 году выступил донором почки.

Больным считает себя с весны 2021 года, когда стал отмечать одышку при ходьбе в гору. Через 1 месяц обратился к терапевту, был заподозрен хронический бронхит, однако лечение этой патологии не принесло эффекта. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ) выявлена дилатационная кардиомиопатия. С февраля 2022 года состояние пациента ухудшилось: усилилась одышка, появились периферические отеки и асцит. Повторное ухудшение наблюдалось в апреле 2022 года в виде одышки при ходьбе через 50 метров, удушье в покое и лежа. Следует обратить внимание на снижение функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ 32,9 мл/мин./1,73 м². Также за период болезни похудел на 12 кг.

При госпитализации в кардиологическое отделение Первой Республиканской клинической больницы состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести, обращали на себя внимание бледность кожных покровов, акроцианоз, пастозность голеней и стоп. Аускультативно – дыхание ослаблено в нижнебоковых отделах с обеих сторон. Признаки дыхательной недостаточности: частота дыхательных движений (ЧДД) 24 в минуту, сатурация 94-96 %. Границы сердца перкуторно расширены влево. Тоны сердца ритмичные, приглушены, учащены, выслушивался акцент второго тона над лёгочной артерией. Артериальное давление (АД) 100/80 мм рт. ст. на обеих руках.

Лабораторно при поступлении: повышение уровня остаточного азота (мочевина – 23,0 ммоль/л, креатинин – 183,3 мкмоль/л). Также были повышены

уровни ферментов: гамма-глутамилтраспептидазы (ГГТ) – 159,31 ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 212,1 ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 676,2 ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 1588,44 ед/л. Отмечалось небольшое повышение концентрации билирубина (30,1 мкмоль/л) за счет обеих фракций (прямой – 7,4 мкмоль/л, непрямой – 22,7 мкмоль/л), повышение уровней С-реактивного белка (81,35 мг/л), тропонина (1,36 нг/мл), гипергликемия (7,43 ммоль/л), гиперурикемия (782,87 ммоль/л).

25.05.2022 г. проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки: правосторонняя полисегментарная пневмония, расширение сердца в поперечнике, тромботические массы в просвете правого предсердия. Рентгенография грудной клетки показала венозный застой 1 степени, деформирующий бронхит, атеросклероз аорты, кардиомегалию.

По данным ЭхоКГ от 14.06.2022 г. выявлено снижение систолической функции левого желудочка – фракция выброса (ФВ) – 27 %, тромбообразование в правом предсердии, расширение предсердий и правого желудочка, утолщение стенки левого желудочка, малый выпот в перикарде и двусторонний гидроторакс. На ЭКГ зарегистрирована АВ-блокада I степени, диффузное нарушение реполяризации миокарда желудочков, элевация сегмента ST в V2-V4 до 2 мм, синусовая аритмия с ЧСС 75-100 в минуту. Ультразвуковое исследование сосудов шеи от 30.06.2022 г.: эхографические признаки локального стеноза до 25 % в дистальной трети правой внутренней сонной артерии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 28.06.2022 г.: тенденция к расширению печеночных вен, отмечена замазкообразная желчь в желчном пузыре.

Во время лечения в условиях кардиологического отделения состояние пациента прогрессивно ухудшалось: появилась одышка в покое, быстрая утомляемость, кожные покровы приобрели синюшный цвет.

Динамика лабораторно-инструментальных данных

Биохимический анализ крови от 02.07.2022 г.: гиперхолестеринемия 7,1 ммоль/л, гипопроteinемия с минимальным значением 52,49 г/л, снижение уровня креатинина до 136,5 мкмоль/л, гиперкалиемия – 6,1 ммоль/л, а также значительный рост уровня мочевой кислоты – до 1587,9 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 04.07.2022 г.: цвет – соломенно-желтый, прозрачная, плотность – 1014, белок – 2,1 г/л, лейкоциты – 3-4 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения. Суточная протеинурия – 3,5 г/сутки при диурезе 700 мл.

Таким образом, у пациента имелся полный нефротический синдром: протеинурия (3,5 г/л), гипопроteinемия (52,49 г/л), гиперхолестеринемия (7,1 ммоль/л), массивные отеки.

28.06.2022 г. было проведено УЗИ органов брюшной полости: асцит. Отек висцеральной клетчатки. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Нефрэктомия слева. Объемных образований в брюшной полости не определяется.

По данным СКТ органов грудной клетки от 02.06.2022 г. выявлены умеренный двухсторонний выпот, частичные компрессионные ателектазы нижних долей обоих легких, двусторонняя полисегментарная пневмония, кардиомегалия, перикардиальный и перитонеальный выпот. В дальнейшем при повторных СКТ грудной клетки 10.06, 16.06 и 28.06 отмечена положительная динамика: уменьшился объем плеврального выпота, ателектазов, выявлены КТ-картины пневмонии в стадии консолидации в S_1 и S_{10} правого легкого.

За время лечения в условиях кардиологического отделения проводилась медикаментозная терапия: цефепим, моксифлоксацин, цефоперазон/сульбактам, фуросемид, торасемид, адеметионин, дофамин, метоклопрамид, линаглиптин. Однако ко всем назначаемым препаратам пациент был резистентен. 30.06.2022 г. в связи нарастанием одышки был переведен в отделение реанимации, где начата ИВЛ. Несмотря на интенсивную терапию по поддержанию жизненно важных функций организма на фоне продолжающейся ИВЛ с FiO_2 100 %, 04.07.2022 г. при явлениях полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Тело было направлено на аутопсию в патологоанатомическое бюро с диагнозом: вторичная (гипертрофическая) кардиомиопатия. Относительная НМК II степени, НТК II степени. Значительная легочная

гипертензия ($P_{\text{сист. расч.}}$ – 55 мм рт. ст.). Частая одиночная желудочковая экстрасистолия. Артериальная гипотония. Подострый миокардит.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность IIБ, ФК IV. Тромбоэмболия легочной артерии от 31.05.2022 г. Пристеночные тромбы правого предсердия. Госпитальная двусторонняя пневмония тяжелой степени тяжести неуточненной этиологии. Полиорганная недостаточность.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2-го типа. Гиперурикемия. Донор левой почки от 2013 г. Гиперкалиемиа.

На аутопсии обнаружено: сердце увеличено, массой 600 гр., толщина стенки левого желудочка 2 см, межжелудочковой перегородки 2 см, правого желудочка 0,5 см. Обратила на себя внимание необычная плотность миокарда. В S_1 и S_{10} правого легкого несколько округлых очагов уплотнения размерами от 1 до 3 см, которые при микроскопическом исследовании оказались организующимися инфарктами. Важной находкой стала слегка увеличенная селезенка деревянистой плотности, которая на разрезе имела «сальный» вид. Имелись морфологические признаки хронической сердечной недостаточности: асцит 300 мл, двусторонний гидроторакс по 1 л с каждой стороны, «мускатная» печень. Макроскопические изменения в других органах были менее значимы.

Проведено гистологическое исследование внутренних органов с окраской микропрепаратов гематоксилином и эозином (рис. 1). Сердце, селезенка, почка, печень и поджелудочная железа были окрашены Конго красным и просмотрены в поляризованном свете (рис. 2). В сердце выявлено диффузное

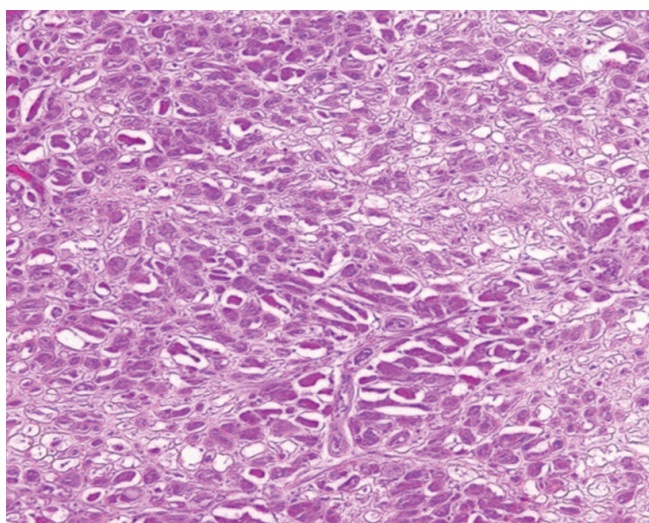


Рис.1 Гистологический препарат амилоидоза сердца (окр. гематоксилин-эозин, увел. x100).

Figure 1. Histological preparation of cardiac amyloidosis (hematoxylin-eosin staining, mag. x100).

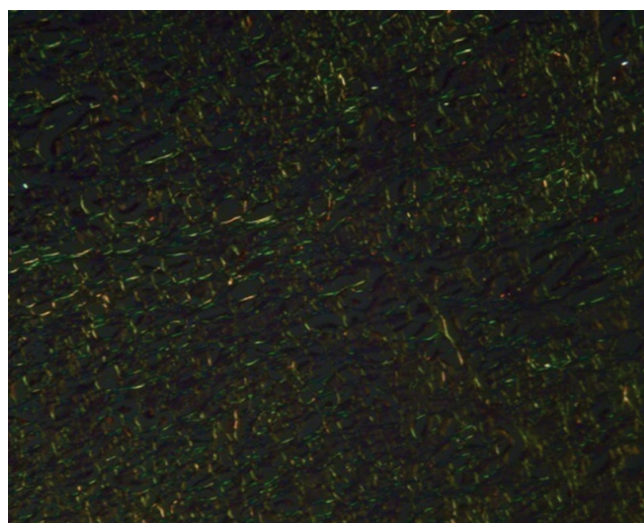


Рис. 2. Гистологический препарат амилоидоза сердца (поляризационная микроскопия, увел. x100).

Figure 2. Histological preparation of cardiac amyloidosis (polarised light microscopy, mag. x100).

отложение амилоида, который окружал каждый кардиомиоцит. Ткань селезенки почти полностью замещена отложениями амилоида – так называемая «сальная» селезенка. В почках выявлены гломерулярные депозиты амилоида, в печени и поджелудочной железе амилоид накапливался преимущественно в строме.

На основании анамнестических, объективных, лабораторно-инструментальных и морфологических данных выставлен основной диагноз: системный идиопатический AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, селезенки, единственной почки, печени, поджелудочной железы. Осложнения: асцит, двусторонний гидроторакс, частичный компрессионный ателектаз средней и нижней доли правого лёгкого, тромбоз правого предсердия, организующиеся инфаркты S_1 и S_{10} правого легкого, паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов, очаговый некронефроз и мускатная печень. Сопутствующее заболевание: атеросклероз аорты и её ветвей в стадии липосклероза.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение является примером поздней диагностики амилоидоза вследствие неспецифичности имевшихся симптомов. При системном амилоидозе в первую очередь поражаются сердце и почки, затем поражаются печень, желудочно-кишечный тракт, периферическая нервная система. В данном клиническом случае на первый план выходили сердечная и почечная недостаточность, которые усугубляли течение амилоидоза [5].

По данным ЭхоКГ обращали на себя внимание следующие изменения – снижение ФВ левого желудочка <27 %, расширение предсердий, утолщение стенки левого желудочка. Поражение почек проявлялось нефротическим синдромом. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) привели к развитию застоя в малом круге кровообращения с дальнейшим развитием двусторонней полисегментарной пневмонии. Иммуногистохимические методы выявления патологического клона плазматических клеток не применялись.

Назначенное лечение ХСН не принесло желаемого эффекта. Состояние пациента ухудшалось, развилась полиорганная недостаточность. На фоне проводимой интенсивной терапии пациент скончался. При вскрытии были обнаружены отложения AL-амилоида в жизненно важных органах. Как известно амилоидная кардиопатия нередко маскируется под клинику ХСН и ХПН, что затрудняет ее своевременное распознавание. Для постановки точного диагноза в данном клиническом случае консилиумом врачей было рекомендовано проведение биопсии слизистой прямой кишки, полости рта и подкожно-жировой

клетчатки, но не было реализовано из-за резкого ухудшения состояния пациента. Безусловно, биопсия является наиболее важным уточняющим исследованием для диагностики амилоидоза сердца, однако ее проведение в данном клиническом случае не оказало бы существенного влияния на прогноз, так как заболевание носит прогрессирующий и практически необратимый характер. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет около 1 года [3].

Заключение

Рассмотренный клинический случай подчеркивает, что амилоидоз является агрессивным заболеванием, симптомы которого зачастую имитируют признаки других более распространенных болезней. Во время курации таких пациентов многообразие имеющихся жалоб и клинических проявлений, связанных с полиорганностью поражения, создают сложности для диагностики, что ведёт к поздней верификации диагноза и в последующем несвоевременному началу лечения, тяжёлым осложнениям, а также высокому уровню летальности. Окончательная диагностика амилоидоза возможна после обнаружения амилоидных фибрилл в пораженных тканях. С этой целью рекомендуется проведение биопсии прямой или двенадцатиперстной кишки (с захватом подслизистого слоя) [5, 6].

Литература / References

1. Лысенко ЛВ (Козловская), Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ, Гришина ДА, Гудкова АЯ, Захарова ЕВ, Зиновьева ОЕ, Моисеева ОМ, Никитин СС, Парфенов ВА, Супонева НА, Терещенко СН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24. [Lysenko LV (Kozlovskaya), Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin GE, Grishina DA, Gudkova AYA, Zakharova EV, Zinoviev OE, Moiseeva OM, Nikitin SS, Parfenov VA, Suponeva NA, Tereshchenko SN. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):13-24. (in Russian)] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24. pp
2. Смирнова ЕА, Абдурахманова ЭК, Филоненко СП. Системный ал-амилоидоз: трудности диагноза (обзор литературы и собственные данные). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;3:142-147. [Smirnova EA, Abdurakhmanova EK, Filonenko SP. Systemic al-amyloidosis: difficulties of diagnosis (literature review and own data). *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2016;3:142-147. (In Russian)]

3. Герц МА, Диспензери А. Распознавание, прогноз и терапия системного амилоидоза: систематический обзор. *JAMA*. 2020;324(1):79-89. [Hertz MA, Dispenzieri A. Recognition, prognosis and therapy of systemic amyloidosis: a systematic review. *JAMA*. 2020;324(1):79-89. (In Russian)] DOI: 10.1001/jama.2020.5493

4. Шкляев АЕ, Семеновых ЕА, Денисова НЮ. Возможности лечения декомпенсации хронической дыхательной недостаточности на фоне морбидного ожирения (Клиническое наблюдение). *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;(4):135-139. [Shklyayev AE, Semenov EA, Denisova NYu. Possibilities of treatment of decompensation of chronic respiratory failure on the background of morbid obesity (Clinical observation). *Diary of the Kazan Medical School*. 2018;(4):135-139. (In Russian)]

5. Паровичникова ЕН, Поддубная ИВ. Клинические рекомендации «Системный AL амилоидоз». 2020:1-3. [Parovichnikova EN, Poddubnaya IV. Clinical recommendations Systemic AL amyloidosis. 2020:1-3. (In Russian)]

6. Нонка ТГ, Репин АН. Возможности диагностики и лечения амилоидоза сердца. *Клиническая медицина*. 2015;93(4):66-73 [Nonka TG, Repin AN. Possibilities of diagnosis and treatment of amyloidosis of the heart. *Clinical Medicine*. 2015;93(4):66-73. (In Russian)]

Сведения об авторах

Шкляев Алексей Евгеньевич, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии; ректор, Ижевская государственная медицинская академия, адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров д. 281, тел.: +7(3412)526201, e-mail: shklyayevaleksey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>

Семеновых Елизавета Александровна, врач-патологоанатом, Республиканское патологоанатомическое бюро, адрес: Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе д. 85, тел.: +7(3412)468653, e-mail: odin_kot@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Денисова Наталья Юрьевна, заведующая кардиологическим отделением, Первая республиканская клиническая больница, Российская Федерация, 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе д. 57, тел.: +7(3412)693595, e-mail: denisova75@mail.ru

Кирьянов Николай Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия, адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров д. 281, тел.: +7(3412)658167, e-mail: kirmik@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6944-2083>

Давлятишин Равиль Ильдарович, студент лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия, адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров д. 281, тел.: +7(912)8729268, e-mail: romanknigi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6731-1987>

Author information

Alexey E. Shklyayev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy with courses in Endocrinology and Hematology; Rector, Izhevsk State Medical Academy, Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation, 426034, Phone: +7(3412)526201, e-mail: shklyayevaleksey@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>

Elizaveta A. Semenovih, pathologist, Republican Pathoanatomical Bureau, Address: 85, Highway Str., Izhevsk, Russian Federation, 426039, Phone: +7(3412)468653, e-mail: odin_kot@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Natalia Y. Denisova, Head of the cardiology department of the First Republican Clinical Hospital, Address: 57, Votkinskoe Highway, Izhevsk, Russian Federation, 426039, Phone: +7(3412)693595, e-mail: denisova75@mail.ru

Nikolay A. Kiryanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation, 426034, Phone: +7(3412)658167, e-mail: kirmik@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6944-2083>

Ravil I. Davlyatshin, student of the Medical College, Izhevsk State Medical Academy, Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation, 426034, Phone: +7(912)8729268, e-mail: romanknigi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6731-1987>

Дата поступления: 08.07.2023

Дата рецензирования: 06.11.2023

Принято к публикации: 30.11.2023

Received 08 July 2023

Revision Received 06 November 2023

Accepted 30 November 2023