

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2022

Основан в 2004 г.

Том 18

ATHEROSCLEROS

№ 3

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серийный ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 30.09.2022. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 9,6. Усл. печ. л. 11,4.

Тираж 60 экз. Заказ № 302. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск,
Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Кашталап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Кашианова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютин – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньщикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av.,
Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal “Atheroscleroz”
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies. Journal “Atheroscleroz”
is intended for practicing physicians – internists,
cardiologists, lipidologists and others, as well
as for scientists working at research institutes
in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal’s official web-site
(<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 30.09.2022. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 9.6. Registration Sheet 11.4.
Circulation of 60. Order No. 302. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Maluyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

A.V. Kochetov – RAS cor. member, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

V.P. Puzryev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhishambaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2022

Научно-практический журнал

Том 18, № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Генкель В.В., Долгушин И.И., Астанин П.А., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С., Шапошник И.И.**
Иммунофенотипирование циркулирующих лейкоцитов как инструмент оптимизации диагностики каротидного атеросклероза с использованием методов машинного обучения..... 208
- Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Дуничева О.В., Сурначева О.А.**
Оценка клинических фенотипов больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий 222
- Овсянникова А.К., Алфёрова В.И., Рымар О.Д.**
Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с различными типами сахарного диабета 230

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Дылева Ю.А.**
Кардиоваскулярные эффекты метформина: в центре внимания метаболизм жировой ткани..... 236

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Материалы межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний». г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г. 247
- Работы на конкурс молодых ученых в рамках межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний». г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г. 292

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2022

Research and Practical Journal

Volume 18, No. 3

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Genkel V.V., Dolgushin I.I., Astanin P.A., Savochkina A.Yu., Baturina I.L., Nikushkina K.V., Minasova A.A., Sumerkina V.A., Pykhova L.R., Kuznetsova A.S., Shaposhnik I.I.**
Immunophenotyping of circulating leukocytes as a tool to optimize diagnosis of carotid atherosclerosis using machine learning approach 208
- Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Dunicheva O.V., Surnacheva O.A.**
Stable angina with intermedium coronary artery stenosis: the most typical clinical phenotypes..... 222
- Ovsyannikova A.K., Alferova V.I., Rymar O.D.**
Lipid profile indices in young people with different types of diabetes mellitus 230

REVIEWS

- Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Dyleva J.A.**
Cardiovascular effects of metformin: focus on adipose tissue metabolism 236

INFORMATION MATERIALS

- Materials of the interregional interdisciplinary scientific and practical conference «Modern approaches to the prevention of cardiovascular diseases», Novosibirsk, October 13–14, 2022 247
- Materials for the young scientists competition within the framework of the interregional interdisciplinary scientific-practical conference «Modern approaches to prevention cardiovascular disease» Novosibirsk, October 13–14, 2022 292

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-208-221

Имунофенотипирование циркулирующих лейкоцитов как инструмент оптимизации диагностики каротидного атеросклероза с использованием методов машинного обучения**В.В. Генкель¹, И.И. Долгушин¹, П.А. Астанин², А.Ю. Савочкина¹,
И.Л. Батурина¹, К.В. Никушкина¹, А.А. Минасова¹, В.А. Сумеркина¹,
Л.Р. Пыхова¹, А.С. Кузнецова¹, И.И. Шапошник¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
454948, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Аннотация

Цель исследования являлось изучение возможности использования иммунофенотипирования циркулирующих лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов в целях диагностики прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза с применением алгоритмов машинного обучения. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты в возрасте 40–64 лет, которым было проведено дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей. Фенотипирование и дифференцировку субпопуляций лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате «Navios 6/2» (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных производилась с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23 и собственных программных наработок, созданных с использованием основных библиотек языка программирования Python 3.8 (Scikit-learn, Pandas, Numpy, Scipy) и IDE Spyder. **Результаты.** В исследование были включены 78 пациентов, 39 (50,0 %) мужчин и 39 (50,0 %) женщин, медиана возраста 50,0 года. Возраст старше 56 лет ($p = 0,001$), повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p < 0,001$) и мочевой кислоты ($p = 0,001$), а также иммуносупрессорных нейтрофилов ($p = 0,005$) статистически значимо ассоциированы с развитием каротидных атеросклеротических бляшек. В то же время уменьшение популяций проангиогенных нейтрофилов ($p = 0,009$), классических моноцитов, экспрессирующих CD36 ($p = 0,019$), неклассических моноцитов ($p = 0,021$), промежуточных моноцитов, экспрессирующих TLR4 ($p = 0,033$), а также классических моноцитов, экспрессирующих TLR2 ($p = 0,044$), статистически значимо ассоциировано с повышенным шансом наличия каротидных атеросклеротических бляшек. Были созданы две прогностические модели. Первая модель включала базовые клинико-лабораторные параметры (возраст, содержание ХС ЛПНП, мочевой кислоты), вторая – все отобранные параметры, а также иммунологические показатели. Включение выявленных иммунологических предикторов в модель привело к значимому увеличению всех стандартных метрик качества бинарной классификации. Точность модели возросла на 13 % ($p = 0,014$), чувствительность – на 20 % ($p = 0,003$), специфичность – на 6 % ($p = 0,046$), прогностическая ценность положительного результата – на 9 % ($p = 0,037$), прогностическая ценность отрицательного результата – на 16 % ($p = 0,011$). По данным ROC-анализа, без включения в модель иммунологических предикторов площадь под ROC-кривой (AUC) составляла 0,765 [0,682; 0,848], включение же иммунологических предикторов приводило к статистически значимому увеличению AUC (0,906 [0,854; 0,958], $p = 0,041$). **Заключение.** У пациентов 40–64 лет без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний включение в модель иммунологических маркеров, получаемых при иммунофенотипировании лейкоцитов, позволило увеличить ее диагностическую эффективность в отношении выявления прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза. Диагностическую ценность продемонстрировали субпопуляции моноцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4 и CD36, а также иммуносупрессорные и проангиогенные нейтрофилы.

Ключевые слова: атеросклероз, нейтрофилы, воспаление, моноциты, Toll-подобные рецепторы.

© Генкель В.В., Долгушин И.И., Астанин П.А., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С., Шапошник И.И., 2022

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования: Генкель В.В., Долгушин И.И., Астанин П.А., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С., Шапошник И.И. Иммунофенотипирование циркулирующих лейкоцитов как инструмент оптимизации диагностики каротидного атеросклероза с использованием методов машинного обучения. *Атеросклероз*, 2022; 18 (3): 208–221. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-208-221

Immunophenotyping of circulating leukocytes as a tool to optimize diagnosis of carotid atherosclerosis using machine learning approach

V.V. Genkel¹, I.I. Dolgushin¹, P.A. Astanin², A.Yu. Savochkina¹,
I.L. Baturina¹, K.V. Nikushkina¹, A.A. Minasova¹, V.A. Sumerkina¹,
L.R. Pykhova¹, A.S. Kuznetsova¹, I.I. Shaposhnik¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454048, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
1, bld. 6, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim of the present study was to investigate the possibility of using immunophenotyping of circulating lymphocytes, neutrophils and monocytes to diagnose prognostically unfavorable carotid atherosclerosis using machine learning algorithms. **Material and methods.** A sample of patients aged 40 to 64 years, who underwent duplex scanning of the carotid arteries and the lower limb arteries, served as a source of patients for analysis. Phenotyping and differentiation of subpopulations of lymphocytes, neutrophils, and monocytes were performed by flow cytometry using the “Navios 6/2” device (Beckman Coulter, USA) device. Data were statistically processed using software package SPSS 23 and our own software programs created using main libraries of Python 3.8 programming language (Scikit-learn, Pandas, Numpy, Scipy) and IDE Spyder. **Results.** Seventy-eight patients, 39 (50.0 %) males and 39 (50.0 %) females, median age 50.0 years, were included in the study. Age over 56 ($p = 0.001$), elevated low density lipoprotein (LDL) cholesterol ($p < 0.001$) and uric acid ($p = 0.001$), as well as immunosuppressive neutrophils level ($p = 0.005$) were statistically significantly associated with the development of carotid plaque. At the same time, decreased cell populations of proangiogenic neutrophils ($p = 0.009$), classical monocytes expressing CD36 ($p = 0.019$), non-classical monocytes ($p = 0.021$), intermediate monocytes expressing TLR4 ($p = 0.033$), and classical monocytes expressing TLR2 ($p = 0.044$) were statistically significantly associated with an increased chance of carotid plaque. Taking into account the selected parameters, two prognostic models were created. The first model included basic clinical and laboratory parameters (age, LDL cholesterol and uric acid), and the second model included all selected parameters as well as immunological parameters. Inclusion of the identified immunological predictors in the model resulted in a significant increase in all standard quality metrics of the binary classification. Model accuracy increased by 13 % ($p = 0.014$), sensitivity by 20 % ($p = 0.003$), specificity by 6 % ($p = 0.046$), predictive value of a positive result by 9 % ($p = 0.037$), predictive value of a negative result by 16 % ($p = 0.011$). According to the ROC analysis, without the inclusion of immunological predictors in the model, the area under the ROC curve (AUC) was 0.765 [0.682; 0.848], the inclusion of immunological predictors resulted in a statistically significant increase in AUC (0.906 [0.854; 0.958], $p = 0.041$). **Conclusions.** In patients 40–64 years old without established atherosclerotic cardiovascular disease, inclusion of immunological markers derived from leukocyte immunophenotyping in the model allowed increasing its diagnostic efficacy with regard to the detection of prognostically unfavorable carotid atherosclerosis. Subpopulations of monocytes expressing TLR2, TLR4, and CD36, as well as immunosuppressive and proangiogenic neutrophils, demonstrated diagnostic value.

Keywords: atherosclerosis, neutrophils, inflammation, monocytes, Toll-like receptors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru

Citation: Genkel V.V., Dolgushin I.I., Astanin P.A., Savochkina A.Yu., Baturina I.L., Nikushkina K.V., Minasova A.A., Sumerkina V.A., Pykhova L.R., Kuznetsova A.S., Shaposhnik I.I. Immunophenotyping of circulating leukocytes as a tool to optimize diagnosis of carotid atherosclerosis using machine learning approach. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (3): 208–221. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-3-208-221

Введение

В настоящее время основной причиной развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является атеросклероз [1]. По данным ряда исследований, крупные сердечно-сосудистые события у лиц молодого и среднего возраста зачастую развиваются у бессимптомных субъектов с исходно низким и/или умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР), не имеющих показаний к гиполипидемической терапии [2, 3]. Существующие ограничения применяемых для оценки ССР шкал обуславливают поиск альтернативных подходов, позволяющих улучшить стратификацию ССР и прогнозирование сердечно-сосудистых катастроф [4]. В последние годы наибольшее развитие получили подходы, основанные на использовании методов неинвазивной визуализации, биомаркеров и омических технологий, генетических маркеров и полигенных шкал риска [5–8].

Хроническое персистирующее неразрешающееся воспаление является важнейшим механизмом атерогенеза [9]. В каждом из представленных выше подходов исследованию воспаления уделяется большое внимание: оценка воспаления в сосудистой стенке и атеросклеротической бляшке (АСБ) методами гибридной визуализации; оценка циркулирующих биомаркеров и генов, репрезентирующих активацию врожденного и адаптивного иммунитета [10–12]. Поиск новых информативных биомаркеров воспаления и их интеграция в клинические шкалы представляют собой перспективный путь улучшения оценки ССР и прогнозирования сердечно-сосудистых событий [13, 14]. Исследование иммунокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитометрии является ценным инструментом в поиске и внедрении в практику клеточных маркеров атеросклероза [15, 16]. Параллельно совершенствованию методов идентификации клеточных популяций и других биомаркеров в периферической крови широкое развитие в кардиоваскулярной медицине получило использование алгоритмов машинного обучения [17, 18]. Применение методов машинного обучения в целях создания моделей диагностики заболеваний и прогнозирования клинических исходов позволяет улучшить их эффективность по сравнению с традиционными шкалами риска [18]. Целью настоящего исследования являлось изучение возможности использования иммунофенотипирования циркулирующих лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов в целях диагностики прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза с применением алгоритмов машинного обучения.

Материал и методы

Анализ выполнен на выборке из 474 пациентов в возрасте 40–64 лет, которым проведено дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей. В анализ включали пациентов, не имеющих установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и прошедших обследование согласно протоколу исследования, дизайн которого представлен на рис. 1. При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 27.10.2018). Работа выполнена в рамках государственного задания «Клинико-иммунологическая оценка мультифокального атеросклероза у пациентов с различным статусом кардиоваскулярного риска» (номер регистрации 121020800023-9). Критериями невключения в исследование и/или исключения из него являлись следующие клинические состояния: перенесенные ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация сонных артерий, перемежающаяся хромота, реваскуляризация артерий нижних конечностей, тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, установленные хронические воспалительные заболевания, прием противовоспалительных препаратов и иммуносупрессантов.

Методика и протокол ДС сонных артерий подробно описаны нами ранее [19]. В качестве зависимой переменной предложенной диагностической модели каротидного атеросклероза определено наличие каротидных АСБ с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм, которые представляют собой атеромы максимальной (третьей) степени в соответствии с клиническими рекомендациями Американского общества эхокардиографии по оценке каротидных АСБ с целью стратификации ССР, являющиеся наиболее прогностически неблагоприятными и свидетельствующие о 10-летнем ССР по фрамингемской шкале ≥ 20 % [20].

Определяли следующие биохимические лабораторные показатели крови после как минимум 8 часов голодания: содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина, креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (BioChem Analette,

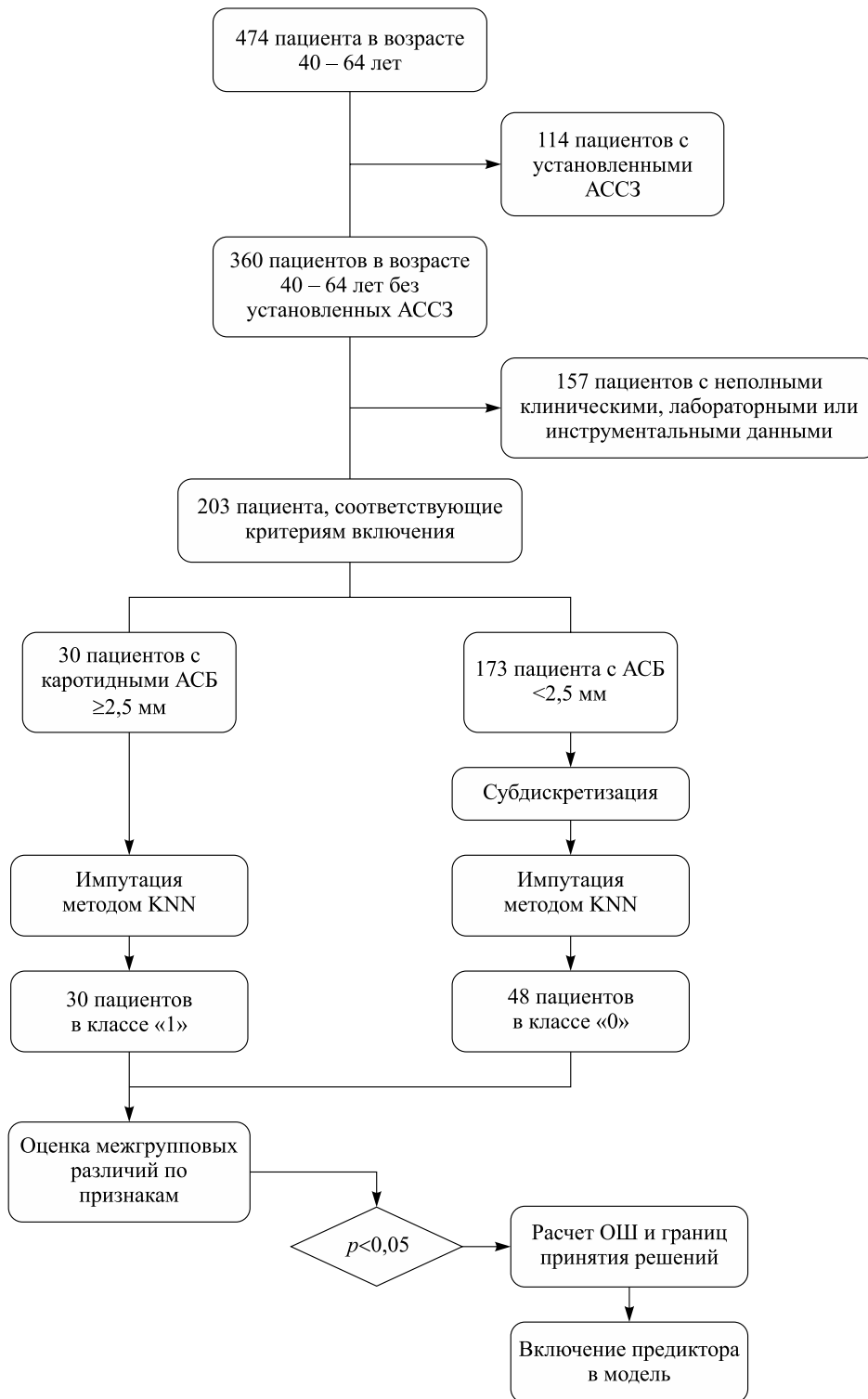


Рис. 1. Блок-схема исследования
Fig. 1. Flowchart of the study

USA). Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови измеряли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Фенотипирование и дифференцировку субпопуляций лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате «Navios 6/2» (Beckman Coulter, США). Фенотипирование клеток проводили в цельной крови с детекцией не менее 30 000 событий. Использовали следующие конъюгаты моноклональных антител: CD3 (PE-eFluor 610, eBioscience (Thermo Fisher Scientific, США)); CD4 (APC, eBioscience); CD8 (PE-Cy5.5, Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, США)); CD11b (FITC, eBioscience); CD25 (PE-Cy7, eBioscience); HLA-DR (APC, eBioscience); CD127 (FITC, eBioscience); CD14 (PerCP-Cy5.5, eBioscience); CD282 (TLR2) (Alexa Fluor 647, BioLegend, США); CD284 (TLR4) (Alexa Fluor 647, BioLegend); CD36 (FITC, BD Biosciences, США); CD62L-PE (Beckman Coulter); CD184 (CXCR4)-PE-CF594 (BD Biosciences); CD182 (CXCR2)-PerCP-eFluor 710 (BD Biosciences); CD309 (VEGFR2)–Alexa Fluor 647 (BioLegend).

Статистическая обработка данных производилась с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23 и собственных программных наработок, созданных с использованием основных библиотек языка программирования Python 3.8 (Scikit-learn, Pandas, Numpy, Scipy) и IDE Spyder. Для проверки количественных данных на нормальность распределения применялся критерий Шапиро – Уилка. Описание количественных данных с нормальным распределением осуществлялось с помощью среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для данных с иным распределением определялись медиана, 1-й и 3-й квартили ($Me [Q_1; Q_3]$). Для качественных (бинарных) признаков рассчитывались доли (m) с последующим выражением их в процентах (%). Первым этапом отбора предикторов явилась оценка межгрупповых различий по зависимой бинарной переменной с использованием критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных групп и критерия Манна – Уитни для количественных групп данных с иным распределением. На втором этапе для отобранных предикторов (для которых межгрупповые различия были значимыми или близкими к значимым) осуществлялась оценка относительных шансов (ОШ) с подбором соответствующей границы принятия решений и оценка значимости данного разделения с использованием точного критерия Фишера. Затем выполнялось построение моделей машинного обучения

на основе алгоритма логистической регрессии с включением указанных предикторов.

Для сравнительного анализа обобщающей способности предикторов проводилось построение двух моделей: первая модель включала только базовые клинико-anamnestические параметры, вторая модель – как базовые, так и иммунологические (лабораторные) показатели, исследованные в данной работе. Оценка моделей осуществлялась с использованием стандартных бинарных метрик классификации: точности, чувствительности, специфичности, а также прогностической ценности отрицательного и положительного результатов. Для всех метрик выполнялось построение 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ) и оценка различий между их значениями для двух моделей. В рамках препроцессинга проводилась субдискретизация (undersampling) данных, что позволило исключить избыточные примеры из мажорного (преобладающего) класса и решить проблему дисбаланса классов. Полученная выборка разделялась на обучающую и валидационную в соотношении 60/40. Обучение модели производилось только на обучающей выборке, а тестирование (валидация) – на валидационной выборке. Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при $p < 0,050$.

Результаты

В исследование были включены 78 пациентов (см. рис. 1), 39 (50,0 %) мужчин и 39 (50,0 %) женщин, медиана возраста которых составляла 50,0 года. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов и результаты лабораторного исследования (до проведения процедуры импутации данных) представлены в табл. 1 и 2. Как следует из табл. 1, статистически значимые различия между группами наблюдались по таким показателям, как возраст, содержание ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и мочевого кислоты. Статистически значимо чаще наличие каротидных АСБ с высотой не менее 2,5 мм встречалось среди лиц мужского пола и лиц с артериальной гипертензией в анамнезе.

По результатам разведочного анализа полученных данных до проведения процедуры импутации методом KNN в сочетании с экспертными оценками в отношении параметров со статистически значимыми или близкими к значимым межгрупповым различиями были отобраны предикторы наличия каротидных АСБ $\geq 2,5$ мм среди базовых клинико-лабораторных показателей, а также среди показателей, полученных при проведении иммунофенотипирования циркулирующих лейкоцитов (табл. 3).

Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Clinical and laboratory characteristics of study participants

Показатель / Indicator	Группа пациентов / Group of patients			p
	АСБ ≥ 2,5 мм / AP ≥ 2,5 mm (n = 30)	АСБ < 2,5 мм / AP < 2,5 mm (n = 48)	Общая / General (n = 78)	
Возраст, лет / Age, years	56,0 [47,2; 58,0]	47,0 [45,0; 54,5]	50,0 [45,0; 57,0]	0,005
Мужской пол / Male gender	23 (76,6)	16 (33,3)	39 (50,0)	<0,001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,7 [25,9; 30,5]	26,8 [24,3; 29,8]	27,7 [24,8; 30,0]	0,136
Ожирение / Obesity	10 (33,3)	11 (22,9)	21 (26,9)	0,277
Курение / Smoking	12 (40,0)	21 (43,7)	33 (42,3)	0,465
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus	2 (6,66)	0 (0,00)	2 (2,56)	0,145
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	23 (76,6)	20 (41,6)	43 (55,1)	0,002
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers	5 (16,6)	4 (8,33)	9 (11,5)	0,233
Ингибиторы РААС / RAAS inhibitors	11 (36,6)	12 (25,0)	23 (29,5)	0,199
Диуретики / Diuretics	2 (6,66)	4 (8,33)	6 (7,69)	0,149
Статины / Statins	6 (20,0)	7 (14,6)	13 (16,6)	0,379
Содержание ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,30 [5,40; 6,92]	5,73 [5,03; 6,22]	5,93 [5,17; 6,60]	0,068
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	4,10 [3,62; 4,91]	3,80 [3,12; 4,31]	4,00 [3,28; 4,69]	0,025
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л / High density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1,25 [1,10; 1,45]	1,40 [1,20; 1,62]	1,35 [1,15; 1,52]	0,029
Содержание ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,50 [0,98; 1,88]	1,10 [0,87; 1,47]	1,20 [0,95; 1,70]	0,025
Содержание ВчСРБ, мг/л / hsCRP, mg/L	1,96 ± 1,46	2,16 ± 1,19	2,16 ± 1,39	0,227
Содержание гликированного гемоглобина, % / Glycated hemoglobin, %	5,30 [5,10; 5,66]	5,72 [5,48; 6,01]	5,59 [5,30; 6,00]	0,056
СКФ, мл/мин/1,73 м ² / GFR, ml/min/1,73 м ²	74,5 [62,2; 96,0]	67,5 [61,0; 76,5]	69,0 [61,0; 83,7]	0,150
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л / Uric acid, μmol/l	340,9 [315,2; 377,7]	253,6 [204,5; 321,9]	311,5 [216,9; 344,3]	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; p – уровень значимости различий между двумя группами пациентов, разделенных по высоте каротидных АСБ.

Note. AP – atherosclerotic plaque; BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate; p – significance level of differences between two groups of patients separated by the height of carotid atherosclerotic plaques.

Исходя из данных табл. 3, можно заключить, что более старший возраст, повышенное содержание ХС ЛПНП и мочевой кислоты, а также иммуносупрессорных нейтрофилов статистически значимо ассоциированы с развитием каротидных АСБ. В то же время уменьшение клеточных популяций проангиогенных нейтро-

филов, классических моноцитов, экспрессирующих CD36, неклассических моноцитов, промежуточных моноцитов, экспрессирующих TLR4, а также классических моноцитов, экспрессирующих TLR2, статистически значимо ассоциировано с повышенным шансом наличия каротидных АСБ.

Таблица 2

Table 2

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов

Results of immunophenotyping of lymphocytes, monocytes, and neutrophils

Показатель / Indicator	Группа пациентов / Group of patients						P	
	АСБ ≥ 2,5 мм / AP ≥ 2,5 mm (n = 30)			АСБ < 2,5 мм / AP < 2,5 mm (n = 48)			Общая / General (n = 78)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты / T-lymphocytes)	1461 [1260; 1940]	76,9 [72,7; 81,3]	1477 [1333; 1999]	76,2 [72,8; 81,9]	1468 [1291; 1975]	76,2 [72,8; 81,7]	0,570	0,770
CD19 ⁺ (В-лимфоциты / B-lymphocytes)	197,0 [126,2; 388,0]	11,8 [7,89; 13,4]	249,9 [187,0; 308,0]	12,1 [10,3; 14,1]	243,9 [181,0; 319,0]	12,1 [9,83; 14,1]	0,455	0,508
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Т-хелперы / T-helpers)	891,0 [769,7; 1071]	47,7 [46,1; 55,5]	1012 [815,0; 1348]	51,7 [44,1; 56,4]	981,0 [797,0; 1342]	50,1 [45,1; 56,3]	0,377	0,471
NK-клетки / NK-cells	177,0 ± 100,2	8,72 ± 5,25	189,9 ± 112,7	8,09 ± 4,25	187,4 ± 107,9	8,28 ± 4,37	0,725	0,668
NKT-клетки / NKT-cells	320,0 [46,2; 404,0]	14,6 [2,63; 23,1]	456,5 [374,0; 634,5]	22,7 [18,6; 27,5]	427,0 [331,0; 626,0]	21,8 [16,3; 27,3]	0,012	0,028
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Т-цитотоксические / T-cytotoxic)	473,0 [404,5; 673,0]	28,2 [19,8; 32,4]	518,5 [402,5; 657,5]	24,6 [19,1; 29,7]	508,0 [402,5; 657,5]	24,7 [19,5; 30,7]	0,883	0,436
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (активированные Т-лимфоциты / activated T-lymphocytes)	22,0 [14,6; 67,5]	1,32 [0,60; 3,21]	34,5 [27,0; 78,7]	1,92 [1,28; 3,53]	33,0 [25,0; 75,0]	1,84 [1,21; 3,54]	0,643	0,770
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (активированные Т-хелперы / activated T-helpers)	53,0 [38,5; 116,0]	3,04 [2,24; 6,30]	53,0 [34,7; 83,5]	2,19 [1,59; 4,28]	53,0 [34,2; 85,5]	2,26 [1,66; 4,31]	0,347	0,728
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ (регуляторные Т-лимфоциты / regulatory T-lymphocytes)	101,0 [89,5; 135,7]	5,60 [5,00; 6,52]	117,0 [78,7; 161,0]	5,65 [4,70; 7,62]	112,0 [81,5; 152,5]	5,65 [4,70; 7,50]	0,462	0,295
CD8 ⁺ CD25 ⁺ (активированные Т-цитотоксические / activated T-cytotoxic)	4,00 [0,00; 46,5]	0,23 [0,01; 2,15]	2,50 [0,00; 23,5]	0,17 [0,00; 1,04]	3,00 [0,00; 25,0]	0,18 [0,01; 1,08]	0,929	0,917
Моноциты / Monocytes	0,52 [0,44; 0,70]	8,70 [7,22; 9,10]	0,50 [0,40; 0,57]	8,00 [7,00; 9,75]	0,50 [0,43; 0,59]	8,00 [7,00; 9,55]	0,158	0,435
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ (классические моноциты / classical monocytes)	506,0 [171,5; 551,0]	81,2 [32,2; 87,8]	277,0 [129,0; 357,7]	55,3 [30,9; 78,4]	283,0 [129,0; 379,5]	57,0 [30,9; 80,1]	0,094	0,077
CD14 ⁺ CD16 ⁺ (промежуточные моноциты / intermediate monocytes)	14,0 [11,7; 229,0]	3,29 [1,98; 46,2]	25,0 [12,0; 59,5]	5,05 [2,40; 13,2]	25,0 [12,0; 89,5]	4,86 [2,33; 21,8]	0,601	0,420
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ (неклассические моноциты / non-classical monocytes)	4,00 [1,00; 24,0]	0,69 [0,20; 6,30]	26,0 [13,0; 45,0]	6,07 [3,83; 8,68]	24,0 [12,5; 43,0]	5,89 [2,88; 8,57]	0,011	0,027

CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD36 ⁺ (классические моноциты, экспрессирующие CD36 / classical monocytes expressing CD36)	18,0 [12,0; 100,0]	3,55 [2,20; 25,7]	53,0 [34,5; 314,1]	10,6 [6,70; 86,8]	51,0 [26,0; 314,1]	10,0 [5,79; 86,1]	0,009	0,031
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD282 ⁺ (классические моноциты, экспрессирующие TLR2 / classical monocytes expressing TLR2)	18,0 [9,25; 76,0]	2,75 [1,83; 17,7]	65,0 [13,0; 275,2]	13,7 [3,96; 78,6]	41,0 [12,0; 231,0]	10,8 [2,92; 62,3]	0,073	0,018
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ CD284 ⁺ (классические моноциты, экспрессирующие TLR4 / classical monocytes expressing TLR4)	136,0 [78,7; 294,0]	29,6 [11,2; 50,9]	313,5 [156,0; 412,0]	76,5 [35,9; 95,1]	299,0 [132,0; 410,0]	71,6 [30,6; 92,7]	0,052	0,007
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD36 ⁺ (промежуточные моноциты, экспрессирующие CD36 / intermediate monocytes expressing CD36)	299,0 [174,2; 483,0]	51,8 [31,3; 96,8]	309,5 [151,5; 418,7]	54,8 [33,6; 92,4]	306,0 [151,5; 436,5]	51,8 [32,4; 93,5]	0,968	0,665
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD282 ⁺ (промежуточные моноциты, экспрессирующие TLR2 / intermediate monocytes expressing TLR2)	352,0 [167,0; 430,0]	50,0 [25,2; 92,8]	317,2 [212,0; 430,7]	74,8 [44,5; 92,4]	321,3 [203,5; 431,5]	73,7 [43,6; 92,5]	0,382	0,279
CD14 ⁺ CD16 ⁺ CD284 ⁺ (промежуточные моноциты, экспрессирующие TLR4 / intermediate monocytes expressing TLR4)	422,0 [317,5; 563,0]	83,3 [60,7; 86,8]	429,5 [316,0; 500,2]	95,8 [83,2; 98,6]	426,0 [316,0; 512,5]	95,2 [81,7; 98,1]	0,564	0,079
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ CD36 ⁺ (неклассические моноциты, экспрессирующие CD36 / nonclassical monocytes expressing CD36)	18,0 [12,0; 102,0]	2,94 [2,13; 26,1]	42,0 [24,5; 336,5]	9,07 [5,64; 94,7]	41,0 [19,0; 329,1]	8,70 [4,28; 90,2]	0,104	0,035
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ CD282 ⁺ (неклассические моноциты, экспрессирующие TLR2 / nonclassical monocytes expressing TLR2)	176,0 [87,5; 328,0]	25,9 [14,3; 71,4]	284,0 [71,0; 383,7]	61,6 [16,0; 92,7]	274,0 [71,0; 383,5]	61,0 [16,0; 91,7]	0,104	0,189
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ CD284 ⁺ (неклассические моноциты, экспрессирующие TLR4 / nonclassical monocytes expressing TLR4)	256,0 [247,7; 488,0]	59,5 [39,2; 92,8]	407,0 [329,5; 527,7]	95,7 [83,2; 97,8]	390,0 [303,5; 507,0]	92,8 [80,0; 97,6]	0,068	0,007
CD16 ^{hi} CD11b ^{hi} CD62L ^{hi} (зрелые нейтрофилы / mature neutrophils)	3471 [3134; 3787]	88,1 [84,2; 91,4]	2558,0 [2066; 3514]	88,4 [75,2; 92,9]	2862,0 [2088; 3629]	88,4 [76,7; 92,9]	0,026	0,533
CD16 ^{hi} CD11b ^{br} CD62L ^{lo} CXCR4 ^{hi} (стареющие нейтрофилы / aging neutrophils)	430,0 [179,0; 566,0]	10,9 [4,11; 16,6]	514,5 [317,5; 834,5]	17,2 [7,92; 23,9]	502,0 [304,0; 779,0]	16,4 [7,69; 22,6]	0,442	0,073
CD16 ^{hi} CD11b ^{br} CD62L ^{lo} CXCR2 ^{hi} VEGFR2 ^{hi} (проангиогенные нейтрофилы / proangiogenic neutrophils)	42,0 [0,00; 128,0]	1,12 [0,00; 3,25]	42,5 [11,5; 189,5]	1,69 [0,51; 6,02]	42,0 [8,50; 177,5]	1,53 [0,28; 5,24]	0,173	0,338
CD16 ^{hi} CD11b ^{lo} CD62L ^{br} (иммуносупрессорные нейтрофилы / immunosuppressive neutrophils)	288,0 [206,7; 456,0]	7,31 [5,44; 11,0]	227,0 [92,8; 425,5]	5,80 [3,51; 11,0]	234,0 [104,0; 444,0]	6,43 [3,51; 11,0]	0,377	0,613

Примечание. n – абсолютные значения, количество клеток в одном микролитре; % – относительные значения.

Note. n – absolute values, number of cells in 1 microliter; % – relative values.

Таблица 3

Предикторы наличия каротидных АСБ с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм

Table 3

Predictors of carotid atherosclerotic plaques with a maximum height $\geq 2,5$ mm

Обозначение в уравнении / Designation in the equation	Параметр (содержание) / Parameter (content)	Граница принятия решения / The decision-making boundary	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>
X_1	Возраст / Age	≥ 56 лет	5,7 [2,1; 16]	0,001
X_2	ХС ЛНП / LDL cholesterol	$\geq 4,94$ ммоль/л	6,4 [1,6; 26]	< 0,001
X_3	Мочевая кислота / Uric acid	≥ 250 мкмоль/л	5,0 [2,4; 24]	0,001
X_4	Иммunosuppressorные нейтрофилы / Immunosuppressive neutrophils	$\geq 5,96$ %	4,1 [2,4; 13]	0,005
X_5	Проангиогенные нейтрофилы / Proangiogenic neutrophils	$< 3,30$ %	3,4 [2,0; 16]	0,009
X_6	Классические моноциты, экспрессирующие CD36 / Classic monocytes expressing CD36	$< 26,5$ %	2,6 [1,8; 11]	0,019
X_7	Неклассические моноциты / Nonclassical monocytes	$< 3,77$ %	2,5 [1,7; 10]	0,021
X_8	Промежуточные моноциты, экспрессирующие TLR4 / Intermediate monocytes expressing TLR4	$< 75,7$ %	2,2 [1,3; 6,5]	0,033
X_9	Классические моноциты, экспрессирующие TLR2 / Classic monocytes expressing TLR2	$< 5,01$ %	2,1 [1,1; 4,5]	0,044

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Note. OR – odds ratio, 95 % CI – confidence interval.

С учетом отобранных параметров были созданы две прогностические модели. Первая модель включала базовые клинико-лабораторные параметры (возраст, содержание ХС ЛПНП и мочевой кислоты), вторая – все отобранные и указанные в табл. 3 параметры, включая иммунологические показатели.

Уравнение логистической регрессии для расширенной (второй) модели с включением иммунологических показателей выглядит следующим образом:

$$y = -0,025 + 0,075 \cdot X_1 + 0,041 \cdot X_2 + 0,061 \cdot X_3 - 0,068 \cdot X_4 - 0,036 \cdot X_5 - 0,036 \cdot X_6 - 0,052 \cdot X_7 - 0,010 \cdot X_8 - 0,015 \cdot X_9.$$

Для вычисления вероятности наличия каротидных АСБ $\geq 2,5$ мм у пациента полученное значение логистической функции (*y*) необходимо подставить в уравнение сигмоидальной функции:

$$P(\text{АСБ} \geq 2,5 \text{ мм}) = \frac{1}{1 + e^{-y}}.$$

Таким образом, при значении вероятности более 0,500 прогнозируется неблагоприятный исход (наличие каротидных АСБ), при значении вероятности менее 0,500 – благоприятный исход (отсутствие каротидных АСБ).

Сравнительная характеристика метрик моделей бинарной классификации в зависимости от включения в нее иммунологических параметров представлена в табл. 4.

Включение выявленных иммунологических предикторов в модель привело к значимому увеличению всех стандартных метрик качества бинарной классификации. Точность модели возросла на 13 % (*p* = 0,014), чувствительность – на 20 % (*p* = 0,003), специфичность – на 6 % (*p* = 0,046), прогностическая ценность положительного результата – на 9 % (*p* = 0,037), прогностическая ценность отрицательного результата – на 16 % (*p* = 0,011).

По данным ROC-анализа (рис. 2), без включения в модель иммунологических предикторов площадь под ROC-кривой (AUC) составляла 0,765 [0,682; 0,848], включение же иммунологических предикторов приводило к статистически значимому увеличению AUC (0,906 [0,854; 0,958], *p* = 0,041).

Сравнительная характеристика метрик моделей бинарной классификации

Table 4

Comparative characteristics of binary classification model metrics

Метрика бинарной классификации / Binary classification metric	Включение иммунологических предикторов / Inclusion of immunological predictors		p
	Нет / No	Да / Yes	
Точность, % / Accuracy, %	78 [73; 83]	91 [88; 94]	0,014
Чувствительность, % / Sensitivity, %	73 [68; 78]	93 [90; 96]	0,003
Специфичность, % / Specificity, %	82 [79; 85]	88 [85; 91]	0,046
ПЦПР, % / predictive value of a positive result, %	79 [74; 83]	88 [84; 92]	0,037
ПЦОР, % / predictive value of a negative result, %	78 [73; 83]	94 [91; 97]	0,016

Примечание. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Обсуждение

Поиск и интеграция новых биомаркеров в существующие системы оценки ССР являются перспективным направлением персонализации кардиоваскулярной профилактики [21, 22]. В настоящее время известно большое количество биомаркеров воспаления, имеющих потенциал для использования в исследованиях и клинической практике [23]. Помимо оценки сывороточных биомаркеров исследование циркулирующих клеток врожденного и адаптивного иммунитета также может служить источником дополнительной диагностической и прогностической информации [24–26].

Основным результатом представленного исследования является установление дополнительной диагностической ценности количественного определения отдельных субпопуляций нейтрофилов и моноцитов в отношении выявления прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у пациентов без установленных АССЗ. Среди двадцати семи исследуемых клеточных субпопуляций нами отобраны шесть, включение которых в диагностическую модель, созданную с использованием методов машинного обучения, позволило улучшить прогнозирование наличия каротидных АСБ с максимальной высотой более 2,5 мм.

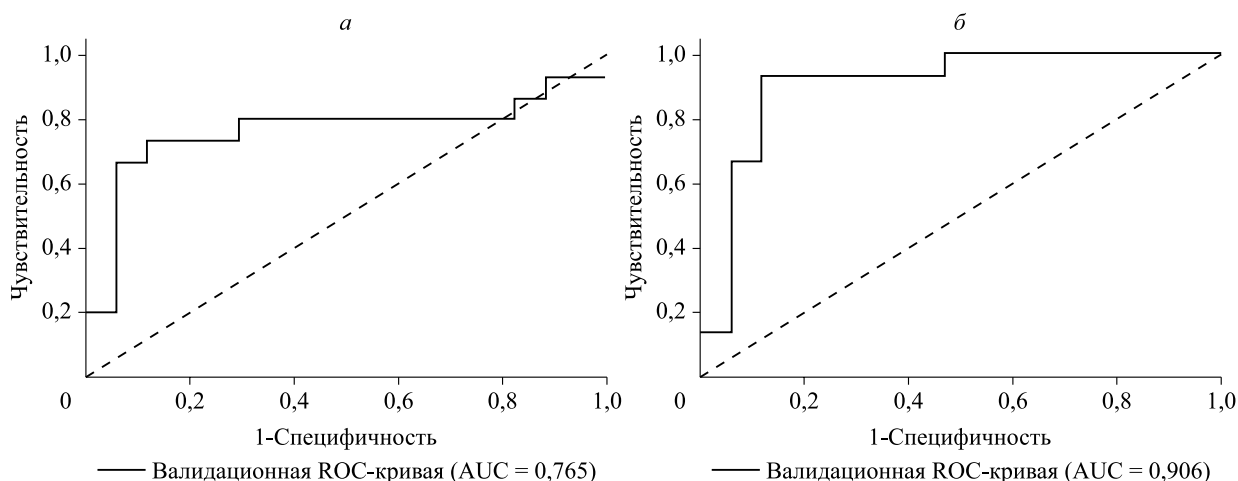


Рис. 2. ROC-кривые для моделей бинарной классификации без включения (а) и с включением (б) иммунологических предикторов

Fig. 2. ROC curves for binary classification models without inclusion of immunological predictors (а) and with inclusion of immunological predictors (б)

Ранее нами продемонстрированы независимые обратные взаимосвязи между количеством проангиогенных нейтрофилов и бременем каротидного атеросклероза, оцениваемым по максимальной высоте АСБ, а также предложены потенциальные механизмы данных ассоциаций [27]. Кроме того, нами установлено, что увеличение количества иммуносупрессорных нейтрофилов ассоциируется с увеличением Т-регуляторных лимфоцитов и снижением количества циркулирующих моноцитов, экспрессирующих паттерн-распознающие рецепторы (TLR2, TLR4 и CD36) [28]. Впервые в данной работе как увеличение числа иммуносупрессорных нейтрофилов, так и снижение количества экспрессирующих TLR2, TLR4 и CD36 моноцитов позволило улучшить эффективность базовой модели диагностики каротидного атеросклероза.

В исследовании S. Gupta et al. получены данные о влиянии различных характеристик сахарного диабета на уровень экспрессии TLR моноцитами и нейтрофилами [29]. Авторами показано, что у пациентов с сахарным диабетом и хорошим контролем гликемии отмечается увеличение экспрессии TLR моноцитами, в то время как у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии и осложнениями сахарного диабета наблюдается снижение экспрессии TLR. Кроме того, в ряде исследований установлено, что воздействие медиаторов воспаления, факторов роста и хемокинов на моноциты могут способствовать down-регуляции TLR и CD36 [30–33]. С другой стороны, как острая воспалительная реакция (сепсис или травма), так и хроническое воспаление способствуют увеличению количества иммуносупрессорных нейтрофилов и миелоидных супрессорных клеток в системной циркуляции [34–36]. На наш взгляд, как снижение числа моноцитов, экспрессирующих PRR, так и повышение количества иммуносупрессорных нейтрофилов может отражать активацию противовоспалительных механизмов с развитием иммуносупрессии, которое в той или иной мере может наблюдаться при различных хронических воспалительных и возраст-зависимых заболеваниях и, вероятно, свидетельствует о кумулятивном бремени заболевания [37]. Оценка не только сывороточных маркеров воспаления, но и маркеров иммуносупрессии может иметь дополнительную диагностическую и прогностическую ценность у пациентов с АССЗ.

В последние годы появляется все больше данных клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующих диагностическую и прогностическую роль новых генетических, серологических и радиологических маркеров у пациентов с АССЗ. Использование техник ма-

шинного обучения является наиболее многообещающим подходом, позволяющим интегрировать информацию, получаемую из разных источников, в единые диагностические и прогностические модели [38].

Заключение

У пациентов 40–64 лет без установленных АССЗ включение в модель иммунологических маркеров, получаемых при иммунофенотипировании лейкоцитов, позволило увеличить ее диагностическую эффективность в отношении выявления прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза. Диагностическую ценность продемонстрировали субпопуляции моноцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4 и CD36, а также иммуносупрессорные и проангиогенные нейтрофилы.

Список литературы / References

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Ferguson J.F., Gupta D.K., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Lee C.D., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Lutsey P.L., Ma J., Mackey J., Martin S.S., Matchar D.B., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Roth G.A., Samad Z., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Stokes A., VanWagner L.B., Wang N.Y., Tsao C.W., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143 (8): e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
2. Wu W.Y., Berman A.N., Biery D.W., Blankstein R. Recent trends in acute myocardial infarction among the young. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2020; 35 (5): 524–530. doi: 10.1097/HCO.0000000000000781
3. Garg N., Muduli S.K., Kapoor A., Tewari S., Kumar S., Khanna R., Goel P.K. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J.*, 2017; 69 (4): 458–463. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.015
4. Martins A.M.A., Paiva M.U.B., Paiva D.V.N., de Oliveira R.M., Machado H.L., Alves L.J.S.R., Picosi C.R.C., Faccio A.T., Tavares M.F.M., Barbas C., Giraldez V.Z.R., Santos R.D., Monte G.U., Atik F.A. Innovative Approaches to Assess Intermediate Cardiovascular Risk Subjects: A Review From Clinical to Metabolomics Strategies. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 788062. doi: 10.3389/fcvm.2021.788062
5. Klesareva E.A., Afanasieva O.I., Sherstyuk E.E., Tmoyan N.A., Razova O.A., Tyurina A.V., Afanasieva M.I., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients. *Terapevticheskiy arkhiv (Ter. arkh.)*, 2022; 94 (4): 479–484.

- (In Russ.) Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Шерстюк Е.Е., Тмоян Н.А., Разова О.А., Тюрина А.В., Афанасьева М.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Гиперлипидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. *Терапевт. арх.*, 2022; 4 (94): 479–484. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201454
6. Hoogeveen R.M., Pereira J.P.B., Nurmohamed N.S., Zampoleri V., Bom M.J., Baragetti A., Boekholdt S.M., Knaapen P., Khaw K.T., Wareham N.J., Groen A.K., Catapano A.L., Koenig W., Levin E., Stroes E.S.G. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (41): 3998–4007. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa648
 7. Vaes B., Indestege P., Serneels T., Hegendörfer E., van Peet P.G., Poortvliet R.K.E., Wallemacq P., Gusssekloo J., Degryse J. Biomarkers versus traditional risk factors to predict cardiovascular events in very old adults: cross-validated prospective cohort study. *BMJ Open*, 2020; 10 (6): e035809. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035809
 8. Kurilova O.V., Kiseleva A.V., Meshkov A.N., Sotnikova E.A., Ershova A.I., Ivanova A.A., Limonova A.S., Drapkina O.M. Scales for assessing the genetic risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (12): 115–122. (In Russ.) Курилова О.В., Киселева А.В., Мешков А.Н., Сотникова Е.А., Ершова А.И., Иванова А.А., Лимонова А.С., Драпкина О.М. Шкалы для оценки генетического риска развития сахарного диабета 2-го типа. *Профилактика. медицина*, 2021; 24 (12): 115–122. doi: 10.17116/profmed202124121115
 9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis – no longer a theory. *Clin. Chem.*, 2021; 67 (1): 131–142. doi: 10.1093/clinchem/hvaa275
 10. Reddy A.S., Uceda D.E., Al Najafi M., Dey A.K., Mehta N.N. PET Scan with Fludeoxyglucose/Computed Tomography in Low-Grade Vascular Inflammation. *PET Clin.*, 2020; 15 (2): 207–213. doi: 10.1016/j.cpet.2019.11.009
 11. Hong L.Z., Xue Q., Shao H. Inflammatory Markers Related to Innate and Adaptive Immunity in Atherosclerosis: Implications for Disease Prediction and Prospective Therapeutics. *J. Inflamm. Res.*, 2021; 14: 379–392. doi: 10.2147/JIR.S294809
 12. Björkegren J.L.M., Lusis A.J. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell.*, 2022; 185 (10): 1630–1645. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004
 13. Li H., Zhang P., Yuan S., Tian H., Tian D., Liu M. Modeling analysis of the relationship between atherosclerosis and related inflammatory factors. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2017; 24 (8): 1803–1809. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.11.016
 14. Wainstein M.V., Mossmann M., Araujo G.N., Gonçalves S.C., Gravina G.L., Sangalli M., Veadrigo F., Matte R., Reich R., Costa F.G., Andrades M., da Silva A.M.V., Bertoluci M.C. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2017; 9: 67. doi: 10.1186/s13098-017-0266-5
 15. Stakhneva E.M., Ragino Yu.I. Modern methods for studying atherosclerosis and coronary artery disease: flow cytometry. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 184–190. (In Russ.) Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И. Современные методы исследования атеросклероза и ишемической болезни сердца: проточная цитометрия. *Бюл. сиб. медицины*. 2021; 20 (2): 184–190. doi: 10.20538/1682-0363-2021-2-184-190
 16. Baumer Y., Gutierrez-Huerta C.A., Saxena A., Dagar P.K., Langerman S.D., Tamura K., Ceasar J.N., Andrews M.R., Mitchell V., Collins B.S., Yu Q., Teague H.L., Playford M.P., Bleck C.K.E., Mehra N.N., McCoy J.P., Powell-Wiley T.M. Immune cell phenotyping in low blood volumes for assessment of cardiovascular disease risk, development, and progression: a pilot study. *J. Transl. Med.*, 2020; 18 (1): 29. doi: 10.1186/s12967-020-02207-0
 17. Kaledina E.A., Kaledin O.E., Kulyagina T.I. Applying machine learning for prediction of cardiovascular diseases on small data sets. *Problems of Informatics*, 2022; 1 (54): 66–75. (In Russ.) Каледина Е.А., Каледин О.Е., Кулягина Т.И. Применение методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний на малых наборах данных. *Проблемы информатики*, 2022; 1 (54): 66–75. doi: 10.24412/2073-0667-2022-1-66-76
 18. Sánchez-Cabo F., Rossello X., Fuster V., Benito F., Manzano J.P., Silla J.C., Fernández-Alvira J.M., Oliva B., Fernández-Friera L., López-Melgar B., Mendiguren J.M., Sanz J., Ordoñas J.M., Andrés V., Fernández-Ortiz A., Bueno H., Ibáñez B., García-Ruiz J.M., Lara-Pezzi E. Machine Learning Improves Cardiovascular Risk Definition for Young, Asymptomatic Individuals. *J. Am Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (14): 1674–1685. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.017
 19. Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Factors associated with the presence of prognostically unfavorable carotid atherosclerosis in men and women over age 40. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2021; 4 (45): 33–40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2021; 4 (45): 33–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0004
 20. Johri A.M., Nambi V., Naqvi T.Z., Feinstein S.B., Kim E.S.H., Park M.M., Becher H., Sillesen H. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J. Am Soc. Echocardiogr.*, 2020; 33 (8): 917–933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021
 21. Vassalle C. New biomarkers and traditional cardiovascular risk scores: any crystal ball for current effective advice and future exact prediction? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2018; 56 (11): 1803–1805. doi: 10.1515/cclm-2018-0490
 22. Stakhneva E.M., Striukova E.V., Ragino Y.I. Proteomic Studies of Blood and Vascular Wall in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (24): 13267. doi: 10.3390/ijms222413267

23. Bargiel W., Cierpiszewska K., Maruszczak K., Pakula A., Szwankowska D., Wrzesińska A., Gutowski L., Formanowicz D. Recognized and Potentially New Biomarkers-Their Role in Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57 (7): 701. doi: 10.3390/medicina57070701
24. Fani L., van der Willik K.D., Bos D., Leening M.J.G., Koudstaal P.J., Rizopoulos D., Ruiters R., Stricker B.H.C., Kavousi M., Ikram M.A., Ikram M.K. The association of innate and adaptive immunity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in the Rotterdam Study: A prospective cohort study. *PLoS Med.*, 2020; 17 (5): e1003115. doi: 10.1371/journal.pmed.1003115
25. Hong L.Z., Xue Q., Shao H. Inflammatory Markers Related to Innate and Adaptive Immunity in Atherosclerosis: Implications for Disease Prediction and Prospective Therapeutics. *J. Inflamm. Res.*, 2021; 14: 379–392. doi: 10.2147/JIR.S294809
26. Feinberg M.J., Buzkova P., Olson N.C., Doyle M.F., Sitlani C.M., Fohner A.E., Huber S.A., Floyd J., Sinha A., Thorp E.B., Landay A., Freiberg M.S., Longstreth W.T.Jr., Tracy R.P., Psaty B.M., Delaney J.A. Monocyte subsets, T cell activation profiles, and stroke in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2022; 351: 18–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.007
27. Genkel V., Dolgushin I., Baturina I., Savochkina A., Nikushkina K., Minasova A., Kuznetsova A., Shaposhnik I. Associations between Circulating VEGFR2hi-Neutrophils and Carotid Plaque Burden in Patients Aged 40-64 without Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J. Immunol. Res.*, 2022; 2022: 1539935. doi: 10.1155/2022/1539935
- Dolgushi I.I., Genkel V.V., Baturina I.L., Savochkina A.Yu., Minasova A.A., Nikushkina K.V., Pykhova L.R., Kuznetsova A.S., Shaposhnik I.I. Interactions between immunosuppressor neutrophils, innate and adaptive immunity indexes in the patients with subclinical atherosclerosis. *Medical Immunology (Russia)*, 2022; 24 (2): 283–294. (In Russ.) Долгушин И.И., Генкель В.В., Батурина И.Л., Савочкина А.Ю., Минасова А.А., Никушкина К.В., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С., Шапошник И.И. Взаимосвязи иммуносупрессорных нейтрофилов и показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с субклиническим атеросклерозом. *Мед. иммунология*, 2022; 24 (2): 283–294. doi: 10.15789/1563-0625-IBI-2463
29. Gupta S., Maratha A., Siednienko J., Natarajan A., Gajanayake T., Hoashi S., Miggin S. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 7633. doi: 10.1038/s41598-017-07230-8
30. Sadeghi K., Wisgrill L., Wessely I., Diesner S.C., Schüller S., Dürr C., Heinle A., Sachet M., Pollak A., Förster-Waldl E., Spittler A. GM-CSF Down-Regulates TLR Expression via the Transcription Factor PU.1 in Human Monocytes. *PLoS One.*, 2016; 11 (10): e0162667. doi: 10.1371/journal.pone.0162667
31. Zamora C., Cantó E., Nieto J.C., Angels Ortiz M., Juárez C., Vidal S. Functional consequences of CD36 downregulation by TLR signals. *Cytokine*, 2012; 60 (1): 257–265. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.020
32. Gazatova N.D., Menailo M.E., Malashchenko V.V., Goncharov A.G., Melashchenko O.B., Morozova E.M., Seledtsov V.I. Direct effects of gm-csf on the functions of human monocytes/macrophages. *Medical Immunology (Russia)*, 2019; 21 (3): 419–426. (In Russ.) Газатова Н.Д., Меняйло М.Е., Малашенко В.В., Гончаров А.Г., Мелашенко О.Б., Морозова Е.М., Селедцов В.И. Прямые эффекты гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора на функциональные свойства моноцитов/макрофагов человека. *Мед. иммунология*, 2019; 21 (3): 419–426. doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-419-426
33. Boyer J.F., Balard P., Authier H., Faucon B., Bernad J., Mazières B., Davignon J.L., Cantagrel A., Pipy B., Constantin A. Tumor necrosis factor alpha and adalimumab differentially regulate CD36 expression in human monocytes. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9 (2): R22. doi: 10.1186/ar2133
34. Herrero-Cervera A., Soehnlein O., Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 2022; 19 (2): 177–191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3
35. Qi X., Yu Y., Sun R., Huang J., Liu L., Yang Y., Rui T., Sun B. Identification and characterization of neutrophil heterogeneity in sepsis. *Crit. Care.*, 2021; 25 (1): 50. doi: 10.1186/s13054-021-03481-0
36. Filep J.G. Targeting Neutrophils for Promoting the Resolution of Inflammation. *Front. Immunol.*, 2022; 13: 866747. doi: 10.3389/fimmu.2022.866747
37. Salminen A. Increased immunosuppression impairs tissue homeostasis with aging and age-related diseases. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2021; 99 (1): 1–20. doi: 10.1007/s00109-020-01988-7
38. Williams M.C., Newby D.E. Machine learning to predict cardiac events in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis*, 2021; 318: 38–39. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.006

Сведения об авторах:

Вадим Викторович Генкель, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5902-3803>, e-mail: henkel-07@mail.ru

Илья Ильич Долгушин, д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, президент ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИИ иммунологии, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0901-8042>, e-mail: dol-ii@mail.ru

Павел Андреевич Астанин, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1854-8686>, e-mail: med_cyber@mail.ru

Альбина Юрьевна Савочкина, д-р мед. наук, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики, главный научный сотрудник НИИ иммунологии, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0536-0924>, e-mail: alina7423@mail.ru

Ирина Леонидовна Батурина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ иммунологии, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5960-4189>, e-mail: irisha_baturina@mail.ru

Карина Викторовна Никушкина, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3900-9278>, e-mail: knikushkina81@gmail.com

Анна Александровна Минасова, канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9084-0577>, e-mail: pandora_anna@mail.ru

Вероника Андреевна Сумеркина, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, начальник отдела научной работы, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4842-0875>, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Любовь Романовна Пыхова, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0658-7626>, e-mail: lyubov_pykhova@mail.ru

Алла Сергеевна Кузнецова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>, e-mail: alla.kusnezowa@googlemail.com

Игорь Иосифович Шапошник, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Челябинск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7731-7730>, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Genkel, candidate of medical sciences, associate professor, assistant of the department of propaedeutics of internal medicine, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5902-3803>, e-mail: henkel-07@mail.ru

Ilya I. Dolgushin, doctor of medical sciences, professor, member of the Russian Academy of Sciences, President of South-Ural State Medical University, head of the department of microbiology, virology, immunology, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0901-8042>, e-mail: dol-ii@mail.ru

Pavel A. Astanin, assistant of the department of medical cybernetics and informatics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1854-8686>, e-mail: med_cyber@mail.ru

Albina Yu. Savochkina, doctor of medical sciences, professor of department of clinical laboratory diagnostics, principal researcher of Research Institution of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0536-0924>, e-mail: alina7423@mail.ru

Irina L. Baturina, candidate of medical sciences, senior researcher of Research Institution of Immunology, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5960-4189>, e-mail: irisha_baturina@mail.ru

Karina V. Nikushkina, candidate of medical sciences, leading researcher of Research Institution of Immunology, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3900-9278>, e-mail: knikushkina81@gmail.com

Anna A. Minasova, candidate of medical sciences, associate professor, department of microbiology, virology, immunology, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9084-0577>, e-mail: pandora_anna@mail.ru

Veronika A. Sumerkina, candidate of medical sciences, leading researcher of Research Institution of Immunology, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4842-0875>, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Lyubov R. Pykhova, senior lecturer of department of microbiology, virology, immunology, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0658-7626>, e-mail: lyubov_pykhova@mail.ru

Alla S. Kuznetsova, candidate of medical sciences, assistant of the department of clinical therapy, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>, e-mail: alla.kusnezowa@googlemail.com

Igor I. Shaposhnik, doctor of medical sciences, professor, head of the department of propaedeutics of internal medicine, Chelyabinsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7731-7730>, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Статья поступила 10.07.2022
После доработки 29.07.2022
Принята к печати 10.08.2022

Received 10.07.2022
Revision received 29.07.2022
Accepted 10.08.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-222-229

Оценка клинических фенотипов больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

Д.А. Яхонтов, Ю.О. Останина, О.В. Дуничева, О.А. Сурначева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Аннотация

Цель исследования – определить наиболее типичные фенотипы больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА) с изучением факторов кардиоваскулярного риска и оценкой клинико-ангиографической картины. **Материал и методы.** Обследовано 236 больных стабильной стенокардией функциональных классов I–III (190 мужчин; возраст 49–59 лет) с пограничными (40–70 %) стенозами КА. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография. Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование четырех параллельных групп. **Результаты.** Преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами КА оказались ИБС без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев, ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНФО) без сахарного диабета (СД) и ИБС с СД 2 типа. Пациенты разных фенотипов значимо не различались по частоте перенесенного в прошлом ИМ. Больные ИБС с МНФО, перенесшие ранее ИМ, отличались наиболее ранним возрастом его возникновения. Артериальная гипертензия (АГ) была у всех больных, однако пациенты с ИБС и СД 2 типа имели наибольшие значения индекса массы миокарда левого желудочка. У них же при ангиографическом исследовании наиболее часто регистрировалось многососудистое поражение КА. Несмотря на проводившееся амбулаторное лечение в течение года, у пациентов были повышены липидные и воспалительные показатели (содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка), а также наблюдалось большое количество лиц с недостаточным контролем артериального давления. **Заключение.** У больных стабильной стенокардией с пограничными стенозами КА, несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарного русла, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически стопроцентным наличием АГ, высокими значениями ИМТ, значительной частотой ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, вследствие чего данные пациенты представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане плохого прогноза. Клинико-ангиографическая картина и уровень резидуального риска варьируются в зависимости от клинического фенотипа.

Ключевые слова: пограничные стенозы, ишемическая болезнь сердца, фенотипы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Останина Ю.О., e-mail: julia679@yandex.ru

Для цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Дуничева О.В., Сурначева О.А. Оценка клинических фенотипов больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Атеросклероз*, 2022; 18 (3): 222–229. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-3-222-229

Stable angina with intermedium coronary artery stenosis: the most typical clinical phenotypes

D.A. Yakhontov, Yu.O. Ostanina, O.V. Dunicheva, O.A. Surnacheva

*Novosibirsk State Medical University
52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the most typical phenotypes and to study cardiovascular risk factors and assess of the clinical angiographic picture in stable angina patients with intermedium coronary artery stenosis. **Material and methods.** 236 stable angina functional class I–III patients (190

men) aged 49–59 with intermedium (40–70 %) coronary artery stenosis were examined. A general clinical examination, ultrasound examination and coronary angiography were performed. Study design – non-randomized descriptive study of four parallel groups. Differences in the compared parameters were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The prevailing phenotypes in stable angina patients with intermedium coronary artery stenosis turned out to be coronary artery disease (CAD) without a previous myocardial infarction (MI); CAD with previous MI less than a 6 months ago; CAD with metabolically unhealthy obesity phenotype (MUOP) without diabetes mellitus (DM), and CAD with DM type 2. Patients of different phenotypes did not significantly differ in the frequency of past MI. CAD and MUOP patients with previous MI were characterized by the earliest age of its occurrence. Despite the 100 % availability of hypertension in different phenotypes groups, in CAD and DM type 2 patients were largest left ventricle myocardium mass values. They also had the most frequently recorded multivessel lesion during the coronary angiography study. Despite ongoing outpatient treatment for one year, the values of lipid and inflammation indices (content of low-density cholesterol, triglyceride, C-reactive protein) were high in all phenotypes patients as well as number of people with insufficient blood pressure control. **Conclusions.** In stable angina patients with intermedium coronary artery stenosis despite the absence of obstructive coronary artery lesion, the cardiovascular complications risk is due to the presence of 100 % arterial hypertension, high body mass index, significant frequency of obesity, dyslipidemia, carbohydrates metabolism disorders. That is why such patients represent a rather serious group in terms of prognosis. The clinical and angiographic picture, as well as residual risk levels, vary depending on the clinical phenotype.

Keywords: borderline stenosis, coronary heart disease, phenotype.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ostanina Yu.O., e-mail: Julia679@yandex.ru

Citation: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Dunicheva O.V., Surnacheva O.A. Stable angina with intermedium coronary artery stenosis: the most typical clinical phenotypes. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (3): 222–229. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-3-222-229

Введение

Стабильная стенокардия относится к наиболее частым и типичным проявлениям ишемической болезни сердца (ИБС), хотя в ее происхождении могут играть роль и некоронарогенные факторы. История предметного изучения стенокардии берет начало с работ Леонардо да Винчи, описавшего анатомию коронарных артерий (КА) в 1511 г., однако функциональная концепция коронарной микроциркуляции была обоснована в 1649 г. после выхода манускрипта «De Circulo Sanguinis in Corde» [1]. В 1772 г. Геберден предложил термин «грудная жаба» для характеристики синдрома, сочетающего удушье и тревогу, особенно при физических нагрузках [2]. Вскоре при изучении патоморфологической картины умерших пациентов с симптомами грудной жабы была обнаружена тесная взаимосвязь заболевания с поражением КА [3].

При ангиографическом исследовании примерно у 40 % больных стабильной ИБС обнаруживаются пограничные стенозы КА, характеризующиеся сужением их диаметра на 40–70 %. Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками уже более полувека продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения оптимального медикаментозного лечения либо хирургической рева-

скуляризации вследствие частого несовпадения тяжелой клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ) с наличием пограничного поражения КА [4–6].

Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством и выраженностью кардиоваскулярных факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения, курение), а также ишемическим анамнезом – возрастом манифестации ИБС, перенесенными ранее острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМ, характером поражения коронарного русла [7]. Несмотря на отсутствие обструктивных поражений коронарного русла, больные ИБС с пограничными стенозами КА нередко характеризуются тяжелыми исходами заболевания, особенно при наличии сопутствующей патологии, в первую очередь – сахарного диабета (СД) и ожирения [8].

Причинами неблагоприятных исходов ИБС с пограничными стенозами КА являются при- сутствие заболеванию в целом дисфункция эндотелия, микроваскулярное ремоделирование, вазомоторные нарушения и др. [9]. СД 2 типа является основным фактором кардиоваскулярного риска, увеличивающим частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, более

чем вдвое [10, 11]. Примечательно, что у больных СД с ИБС имеются свои особенности поражения коронарного русла, характеризующиеся кальцинозом, многососудистым поражением и большей нагрузкой на атеросклеротические бляшки, даже в случае пограничного стенозирования. Однако ассоциация ИБС с четкими метаболическими фенотипами до конца не изучена, что, в частности, касается и пациентов с ИБС и наличием метаболически здорового и метаболически нездорового фенотипов ожирения (МНФО). Их отличие состоит в том, что первое характеризует пациентов с ожирением и отсутствием метаболических нарушений, а второе проявляется компонентами метаболического синдрома в сочетании с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и в наибольшей степени ассоциировано с высоким риском ИБС и основных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (МАСЕ) [9, 12].

Целью проведенного исследования явилось определение наиболее характерных фенотипов больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с изучением факторов кардиоваскулярного риска и оценкой клинико-ангиографической картины.

Материал и методы

На базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» обследовано 236 больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Всем пациентам выполнялись общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография. Наличие ожирения определялось по критериям ВОЗ (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Учитывая то, что все обследованные относились к пациентам очень высокого кардиоваскулярного риска, за целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) было принято содержание $< 1,4$ ммоль/л, за целевые значения триглицеридов (ТГ) – менее 1,7 ммоль/л [13], за целевые значения артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст. [14]. Критериями включения в исследования были наличие стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами КА, возраст до 60 лет, подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: ИМ и ОКС давностью менее 6 месяцев, ранее перенесенные оперативные вмешательства на КА, онкологические заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболева-

ния, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия.

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование четырех параллельных групп. Все статистические расчеты проводились в программе RStudio на языке R. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) для числовых данных, процентов (нижняя граница 95%-го доверительного интервала (ДИ); верхняя граница 95%-го ДИ) для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна – Уитни, проводился расчет смещения распределений с построением 95%-го ДИ для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

Результаты

Пациенты были отобраны согласно представленным выше критериям включения и исключения среди больных стабильной ИБС (стенокардия напряжения функционального класса I–III) с пограничными стенозами КА, которые в дальнейшем, исходя из преобладающей клинико-анамнестической картины, были распределены на четыре группы; группу 1 составили пациенты с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без перенесенных ОКС и ИМ, СД и ожирения ($n = 70$, 29,7 %) в возрасте 55 [51; 58] лет, в том числе 58 мужчин и 12 женщин, группу 2 – пациенты с фенотипом стабильной ИБС с документированным ИМ давностью более 6 месяцев без наличия СД и ожирения ($n = 37$, 15,7 %) в возрасте 54 [49; 56] лет, в том числе 36 мужчин и одна женщина, группу 3 – пациенты с фенотипом стабильной ИБС с МНФО без СД ($n = 80$, 33,9 %) в возрасте 54 [49; 57] лет, в том числе 65 мужчин и 15 женщин, группу 4 – пациенты с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа ($n = 49$, 20,8 %) в возрасте 56 [53; 59] лет, в том числе 31 мужчина и 18 женщин. У всех обследованных имела место гипертоническая болезнь с наличием АГ 1–2-й степени.

Возраст дебюта АГ и ИБС и длительность их течения по группам были сопоставимы, хотя продолжительность гипертонического анамне-

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Table 1

Clinical characteristics of patients

Показатель / Группа / Indicator / Group	ИБС без перенесенного ИМ / CAD without MI (n = 70)	ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев / CAD with prior MI < 6 months (n = 37)	ИБС с МНФО без СД / CAD with a metabolicall unhealthy obesity phenotype without diabetes (n = 80)	ИБС с СД 2 типа / CAD with diabetes (n = 49)
Возраст дебюта ИБС, лет / Age of CAD onset, years	52,5 [46,7; 54,3]	50,5 [45,7; 52,0]	49,6 [43,0; 52,0]	52,8 [47,5; 54,8]
Длительность ИБС (клинически), лет / CAD duration (clinically), years	2,1 [0,8; 2,9]	3,5 [1,3; 5,3]	4,6 [2,3; 6,9]	2,8 [0,9; 3,8]
Возраст дебюта АГ, лет / Age of hypertension onset, years	42,9 [39,7; 48,1]	43,4 [39,8; 49,3]	42,9 [38,5; 47,8]	42,5 [38,3; 48,6]
Длительность АГ, лет / Duration of hypertension, years	7,2 [2,4; 10,5]	6,3 [1,9; 9,6]	9,1 [3,1; 15,9]	11,3 [5,4; 18,9]
Частота ИМ / Frequency of MI	0	38 (100 %)	29 (34,1 [21,3; 46,1] %)	26 (49,1 [32,2; 58,2] %)
Частота повторного ИМ / The frequency of recurrent MI	0	1 (2,6 %)	3 (3,5%)	0
Возраст развития ИМ, лет / Age of MI, years	0	52,4 [42,6; 55,3]	44,3 [41,0; 50,0]#	53,7 [49,5; 55,7]^
Частота ожирения / Obesity frequency	0	0	80 (100 %)	40^ (75,5 [71,5; 79,6] %)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	26,6 [21,6; 27,8]	26,3 [24,4; 28,1]	33,4 [30,4; 40,1]	33,7 [30,0; 39,8]
ИММЛЖ, г/м ² / Mass index of the myocardium of the left ventricle g/m ²	157,8 [96,1; 198,2]	177,1 [102,4; 204,6]	125,9 [97,4; 156,3]	240,6 [146,3; 286,3]*, #, ^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,01$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов группы 1, # – пациентов группы 2, ^ – пациентов группы 3.

Note. Statistically significant ($p < 0.01$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – patients of group 1, # – patients of group 2, ^ – patients of group 3.

за во всех группах преобладала над длительностью ишемического. ИМ в анамнезе имелся у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп, причем ни по частоте ИМ, ни по частоте повторного ИМ группы значимо не различалась (табл. 1). Возраст возникновения ИМ был наименьшим в группе пациентов с ИБС + МНФО. Наличие абдоминального ожирения, помимо пациентов с ИБС + МНФО, выявлено у 3/4 пациентов ИБС + СД 2 типа (группа 4). Несмотря на сопоставимую длительность гипертонического анамнеза, у больных группы 4, страдавших СД 2 типа, был наибольший ИММЛЖ (см. табл. 1).

По результатам коронароангиографии однососудистое поражение КА достоверно чаще встречалось у больных, перенесших ИМ без СД и ожирения, по сравнению с больными трех остальных групп, в группе стабильной ИБС без ИМ оно выявлялось реже, чем у пациен-

тов с МНФО и СД. Многососудистое поражение КА значимо чаще наблюдалось у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами других групп (табл. 2).

Особый интерес представляла оценка частоты приема основных групп антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС [7] у обследованных на протяжении предшествующего года наблюдения. Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением терапевтов, либо кардиологов и получали назначенную ими терапию (табл. 3). Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы значимо реже получали пациенты с неосложненной ИБС (группа 1), статины значимо чаще назначались больным ИБС и СД 2 типа (группа 4). В целом же в абсолютном большинстве случаев частота приема представителями различных групп базисных антиангинальных пре-

Таблица 2

Характер поражения коронарного русла у обследованных пациентов

Table 2

The nature of the coronary lesion in the examined patients

Показатель / Indicator	ИБС без перенесенного ИМ / CAD without MI (n = 70)	ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев / CAD with prior MI < 6 months (n = 37)	ИБС с МНФО без СД / CAD with a metabolicall unhealthy obesity phenotype without diabetes (n = 80)	ИБС с СД 2 типа / CAD with diabetes (n = 49)
Однососудистое поражение / Single vessel lesion	10 (14,3 [11,4; 19,2] %)	22* (57,9 [43,5; 62,4] %)	35*# (41,2 [31; 47] %)	10#.^ (18,9 [12,4; 21,3] %)
Многососудистое поражение / Multivessel lesion	24 (34,3 [21,4; 41,4] %)	9 (27,3 [19,3; 33] %)	25 (29,4 [25,1; 32,4] %)	25*#.^ (47,2 [33,4; 52,3] %)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,01$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов группы 1, # – пациентов группы 2, ^ – пациентов группы 3.

Note. Statistically significant ($p < 0.01$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – patients of group 1, # – patients of group 2, ^ – patients of group 3.

Таблица 3

Частота назначения антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, на амбулаторном этапе

Table 3

The frequency of prescribing antianginal drugs that affect the prognosis in stable CAD at the outpatient stage

Препараты / Drugs	ИБС без перенесенного ИМ / CAD without MI (n = 70)	ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев / CAD with prior MI < 6 months (n = 37)	ИБС с МНФО без СД / CAD with a metabolicall unhealthy obesity phenotype without diabetes (n = 80)	ИБС с СД 2 типа / CAD with diabetes (n = 49)
ИАПФ/БРА / ACE inhibitors sartans	43 (57,3 [41; 59,1] %)	31* (81,6 [67,4; 98,5] %)	65* (76,5 [68,4; 91,4] %)	46* (86,8 [71,3; 95,3] %)
Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	63 (84,0 [67,3; 93] %)	32 (84,2 [71,1 95,4] %)	67 (78,8 [69,3; 89,5] %)	49 (92,5 [81,4; 98,7] %)
Бета-блокаторы / Beta blockers	53 (70,7 [47,3; 83,4] %)	28 (73,7 [65,4; 89,3] %)	63 (74,1 [58,4; 85,3] %)	45 (84,8 [69,3; 92] %)
Статины / Statins	54 (72,0 [57; 89] %)	27 (71,1 [59,7; 88,6] %)	63 (74,1 [65,4; 87,3] %)	49*#.^ (92,5 [79,1; 95,3] %)

Примечание. ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов группы 1, # – пациентов группы 2, ^ – пациентов группы 3.

Note. ACE inhibitors / ARBs – angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers; statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – patients of group 1, # – patients of group 2, ^ – patients of group 3.

паратов колебалась в пределах 71,1–92,5 % (см. табл. 3).

Учитывая достаточно большую частоту приема статинов и препаратов с антигипертензивными свойствами на протяжении года, представляла интерес оценка показателей липидного спектра, маркера системного воспаления

С-реактивного белка (СРБ), а также частоты достижения целевых значений показателей липидного спектра и офисного АД у пациентов всех групп. Наиболее высокое содержание общего холестерина (ОХС) обнаружено у больных 2-й группы, ХС ЛПНП и ТГ – у пациентов 4-й группы, СРБ – у лиц 2-й и 4-й групп (табл. 4).

Показатели липидного спектра, СРБ и АД у обследованных пациентов

Indicators of the lipid spectrum, CRP and blood pressure in the examined patients

Показатель / Indicator	ИБС без перенесенного ИМ / CAD without MI (n = 70)	ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев / CAD with prior MI < 6 months (n = 37)	ИБС с МНФО без СД / CAD with a metabolicall unhealthy obesity phenotype without diabetes (n = 80)	ИБС с СД 2 типа / CAD with diabetes (n = 49)
Содержание ОХС, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	4,7 [2,1; 6,4]	5,1 [2,3; 8,1]	4,7 [2,3; 6,2]	5,8 [2,1; 10,3]*^
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	2,9 [1,2; 5,4]	3,3 [1,3; 6,2]	3,2 [1,2; 6,1]	3,6 [1,3; 7,2]*
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,4 [0,87; 1,65]	1,1 [0,82; 1,43]	1,3 [0,9; 1,54]	1,6 [1,0; 2,2]^
Содержание ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,5 [0,96; 2,1]	1,9 [1,1; 4,3]	1,8 [1; 4,1]	2,2 [1,1; 6,1]*
Содержание СРБ, мг/л / CRP, mg/l	3,2 [0; 10,4]	4,6 [0; 8,2]	2,9 [0; 7,4]	5,3 [0; 27,3]*
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	132,2 [110; 161,3]	134,8 [115; 158,4]	131,9 [118,3; 153,4]	137,3 [120,3; 165,2]
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	85,6 [75; 104]	85,6 [73,4; 102,4]	83,7 [69,1; 101,1]	83,9 [70; 99,2]
Количество больных с содержанием ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л / Number of patients with LDL cholesterol < 1.4 mmol/l	3 (4,3 [1,1; 6,3] %)	0	0	2 (4,1 [1,1; 7,1] %)
Количество больных с содержанием ТГ < 1,7 ммоль/л / Number of patients with TG < 1.7 mmol/l	15 (21,4 [15,2; 28,1] %)	16 (43,2 [24; 53,1] %)	40* (50,0 [35,1; 67,2] %)	20 (40,8 [28,3; 56,3] %)
Количество больных с АД < 140/90 мм рт. ст. / Number of patients with BP < 140/90 mm Hg	17 (24,3 [11,2; 29] %)	7 (18,9 [10,1; 23,4] %)	25 (31,3 [21,3; 42,4] %)	11 (22,5 [15; 34,1] %)

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; обозначены статистически значимые ($p < 0,01$) различия от величин соответствующих показателей: * – пациентов группы 1, # – пациентов группы 2, ^ – пациентов группы 3.

Note. HDL – high density lipoproteins; statistically significant ($p < 0.01$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – patients of group 1, # – patients of group 2, ^ – patients of group 3.

Частота повышения концентрации ХС ЛПНП была сопоставима по группам и составила более 90 %, а целевые значения данного показателя (< 1,4 ммоль/л) были достигнуты лишь у 4,3 % больных 1-й группы и у 4,1 % больных 4-й группы. Наибольшее количество пациентов с целевыми значениями ТГ (< 1,7 ммоль/л) наблюдалось в 3-й группе. Количество больных, достигших нормотонии (АД 140/90 мм рт. ст.), значимо между группами не различалось и составило 18,9–31,3 % (см. табл. 4).

Обсуждение

У больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА несмотря на отсутствие обструктивного поражения сосудов риск кардио-

васкулярных осложнений обусловлен практически стопроцентным наличием АГ, значительной частотой ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена. На частую коморбидность при ИБС с пограничным поражением КА ссылаются и другие исследователи [15]. Адекватная оценка больных стабильной ИБС с наличием пограничных стенозов способствует уменьшению частоты выполнения необоснованных вмешательств на коронарных сосудах по данным регистра National Cardiovascular Data Registry Cath PCI [16] и исследования E.L. Hannan et al. [17]. Преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами КА оказались больные ИБС без перенесенного ИМ, ИБС с перенесенным ИМ давностью < 6 месяцев, ИБС с метаболически не-

здоровым фенотипом ожирения без СД и ИБС с СД 2 типа. У пациентов со стабильной ИБС с наличием МНФО и СД 2 типа значимо не различалась частота перенесенного в прошлом ИМ, а частота повторного ИМ у пациентов с МНФО по группе в целом не отличалась значимо от величины показателя пациентов, перенесших ИМ. Помимо этого, больные ИБС с МНФО, перенесшие ранее ИМ, отличались наиболее ранним возрастом его возникновения. АГ была у всех больных, однако пациенты с ИБС и СД 2 типа имели наибольшие значения ИММЛЖ. У них же при ангиографическом исследовании наиболее часто регистрировалось многососудистое поражение КА, что согласуется с данными литературы [12]. Помимо этого, в исследовании Н.В. Zhang et al. [15] показано, что у больных стабильной ИБС в сочетании с СД неблагоприятные кардиоваскулярные исходы встречаются примерно с одинаковой частотой при пограничном и хирургическом уровне стеноза КА.

Следует отметить, что частота приема основных групп антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС (статины, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы, блокаторы РААС), была достаточно высокой у всех обследованных, составляя, за редким исключением, более 71 %. Наибольшая приверженность отмечена в группе пациентов ИБС и СД 2 типа в отношении приема статинов. Однако, несмотря на проводившееся амбулаторное лечение в течение года, оказались высокими значения липидных и воспалительных показателей (содержание ХС ЛПНП, ТГ, СРБ), а также большое количество лиц с недостаточным контролем АД.

Таким образом, у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА несмотря на отсутствие обструктивного поражения сосудов риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен наличием АГ, значительной частотой ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, высокой частотой коморбидности, что согласуется с литературными данными [16]. Адекватная оценка больных стабильной ИБС с наличием пограничных стенозов способствует уменьшению частоты выполнения необоснованных вмешательств на коронарных сосудах.

Заключение

1. Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА характеризуются высокой частотой основных компонентов метаболического синдрома: АГ, ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена.

2. Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД 2 типа либо МНФО отличаются достаточно высокой частотой ИМ в анамнезе (34,1 и 49,1 % соответственно).

3. Неблагоприятные клинико-гемодинамические особенности больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД 2 типа, проявляющиеся наибольшим значением ИММЛЖ и наибольшей частотой многососудистого поражения КА, могут в последующем обуславливать неблагоприятный прогноз в данной группе пациентов.

4. Несмотря на проводившуюся в течение года терапию на амбулаторном этапе, большинство пациентов не достигло целевых значений показателей липидного обмена и АД.

Список литературы / References

1. Tavella R., Beltrame J.F. Angina pectoris: how has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago? *J. Cardiol. Practice*, 2017; 15: 1–19.
2. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London*, 1772; 2: 59–62.
3. Parry C.H. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris. Bath, 1799. 186 p.
4. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*, 1962; 26: 494–449.
5. Stefano G.T., Bezerra H.G., Attizzani G., Chamié D., Mehanna E., Yamamoto H., Costa M.A. Utilization of frequency domain optical coherence tomography and fractional flow reserve to assess intermediate coronary artery stenoses: conciliating anatomic and physiologic information. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2011; 27 (2): 299–308. doi: 10.1007/s10554-011-9847-9
6. Reeh J., Therning C.B., Heitmann M., Hojberg S., Sorum C., Bech J., Husum D., Dominguez H., Sehested T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur. Heart J.*, 2019; 40 (18): 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806
7. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
8. D'Andrea A., Severino S., Mita C., Riegler L., Cocchia R., Gravino R., Castaldo F., Scarafilo R., Salerno G., Pirone S., Calabro P., Bigazzi M.C., Citro R., Cuomo S., Caso P., Calabro R. Clinical outcome in patients with intermediate stenosis of left anterior

- descending coronary artery after deferral of revascularization on the basis of noninvasive coronary flow reserve measurement. *Echocardiography*, 2009; 26 (4): 431–440. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00807.x
9. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17 (1): 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
 10. Rahman H., Corcoran D., Aetesam-Ur-Rahman M., Hoole S.P., Berry C., Perera D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart*, 2019; 105 (20): 1536–1542. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315042
 11. Wright A.K., Kontopantelis E., Emsley R., Buchan I., Mamas M.A., Sattar N., Ashcroft D.M., Rutter M.K. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2019; 139 (24): 2742–2753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100
 12. Shao C., Wang J., Tian J., Tang Y.D. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020; 1177: 1–36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1
 13. Рекомендации ESC/EAS 2019 года по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий. *Научно-практический журнал*, 2020; 16 (3): 61–81. doi: 10.15372/ATER20200308 [2019 ESC/EAS guidelines for the treatment of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Working Group on the Treatment of Dyslipidemias. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal*, 2020; 16 (3): 61–81. doi: 10.15372/ATER20200308 (In Russ.)]
 14. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (In Russ.)]
 15. Zhang H.W., Jin J.L., Cao Y.X., Guo Y.L., Wu N.Q., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Association of diabetes mellitus with clinical outcomes in patients with different coronary artery stenosis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021; 20 (1): 214. doi: 10.1186/s12933-021-01403-6
 16. Desai N.R., Bradley S.M., Parzynski C.S., Nallamothu B.K., Chan P.S., Spertus J.A., Patel M.R., Ader J., Soufer A., Krumholz H.M., Curtis J.P. Appropriate use criteria for coronary revascularization and trends in utilization, patient selection, and appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2015; 314 (19): 2045–2053. doi: 10.1001/jama.2015.13764
 17. Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., Gesten F., Osinaga A., Fish D.G., Donahue C.L., Bass R.J., Walford G., Jacobs A.K., Venditti F.J., Stamato N.J., Berger P.B., Sharma S., King S.B. Changes in percutaneous coronary interventions deemed “inappropriate” by appropriate use criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 69 (10): 1234–1242. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.025

Сведения об авторах:

Давид Александрович Яхонтов, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>, e-mail: mich99@mail.ru

Юлия Олеговна Останина, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: julia679@yandex.ru

Оксана Витальевна Дуничева, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО НОККД, ассистент кафедра факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, Новосибирск, Россия, e-mail: nokkd@nso.ru

Ольга Александровна Сурначева, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1843-4232>, e-mail: olya_surna@mail.ru

Information about the authors:

Davyd A. Yakhontov, doctor of medical sciences, professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795>, e-mail: mich99@mail.ru

Yuliya O. Ostanina, candidate of medical sciences, associate professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: julia679@yandex.ru

Oksana V. Dunicheva, candidate of medical sciences, chief physician of the Novosibirsk Regional Cardiological Dispensary, assistant, department of Faculty Therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: nokkd@nso.ru

Ol'ga A. Surnacheva, 6th year student of the faculty of pediatrics, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1843-4232>, e-mail: olya_surna@mail.ru

Статья поступила 01.03.2022
После доработки 13.06.2022
Принята к печати 22.08.2022

Received 01.03.2022
Revision received 13.06.2022
Accepted 22.08.2022



DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-230-235

Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с различными типами сахарного диабета

А.К. Овсянникова, В.И. Алфёрова, О.Д. Рымар

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Из всех типов сахарного диабета (СД) чаще всего у лиц молодого возраста диагностируется сахарный диабет 1 (СД1) и 2 (СД2) типов. Однако до 10 % всех случаев СД, выявленного в молодом возрасте, приходится на моногенные типы СД – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых»), наиболее распространенными формами которого являются MODY2 (GCK-MODY) и MODY3 (HNF1A-MODY). Эти генетические виды СД мало изучены, поэтому исследование их клинических и биохимических показателей, в том числе липидного профиля, и сравнение с более изученными формами СД имеют высокую значимость. **Целью** данного исследования было проанализировать характеристики липидного профиля у пациентов в возрасте 18–45 лет с СД1, СД2, GCK-MODY и HNF1A-MODY. **Материал и методы.** У 56 больных с диагностированным молекулярно-генетическим методом MODY, а также у 82 человек с СД2 и 14 пациентов с СД1, сопоставимых по полу, возрасту, проведено исследование липидного профиля. **Результаты.** Статистически значимых различий в содержании общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности между пациентами молодого возраста с разными типами СД не получено. При HNF1A-MODY выявлен самый высокий уровень триглицеридов, при СД1 концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности была значимо выше, чем при других типах СД. Среди изменений показателей липидного профиля среди всех типов СД чаще определялась гиперхолестеринемия.

Ключевые слова: MODY, сахарный диабет, пациенты молодого возраста, показатели липидного профиля, дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук МД-3017.2022.3, а также в рамках бюджетной темы по Государственному заданию рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Овсянникова А.К., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Для цитирования: Овсянникова А.К., Алфёрова В.И., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с различными типами сахарного диабета. *Атеросклероз*, 2022; 18 (3): 230–235. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-3-230-235

Lipid profile indices in young people with different types of diabetes mellitus

A.K. Ovsyannikova, V.I. Alferova, O.D. Rymar

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Of all types of diabetes mellitus (DM), type 1 diabetes mellitus (DM1) and type 2 diabetes (DM2) are most often diagnosed in young people. However, up to 10 % of all cases of DM diagnosed at a young age are monogenic forms of DM – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), the most common forms of which are MODY2 (GCK-MODY) and MODY3 (HNF1A-MODY). These genetic forms of DM are poorly understood, so the investigation of their clinical and biochemical parameters, including lipid profile, and comparison with more studied forms of DM

is of high importance. The aim of this study was to analyze the characteristics of the lipid profile in patients aged 18–45 years with DM1, DM2, GCK-MODY and HNF1A-MODY. **Material and methods.** In 56 patients diagnosed by the molecular genetic method MODY, as well as in 82 patients with DM2 and 14 patients with DM1, matched by sex, age, a lipid profile was studied. **Results.** There were no statistically significant differences in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol between young patients with different types of DM. In HNF1a-MODY, the highest level of triglycerides was revealed; in DM1, the level of high-density lipoprotein cholesterol was significantly higher than in other types of DM. Among the changes in the lipid profile among all types of DM, hypercholesterolemia was more often determined.

Keywords: MODY, diabetes mellitus, young patients, lipid profile indices, dyslipidemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – doctors of sciences MD-3017.2022.3 and budgetary theme of the State assignment reg. № 122031700094-5.

Correspondence: Ovsyannikova A.K., e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Citation: Ovsyannikova A.K., Alferova V.I., Rymar O.D. Lipid profile indices in young people with different types of diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (3): 230–235. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-3-230-235

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире в связи с повышением риска развития ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, чаще развивающихся на фоне дислипидемии. Показано, что метаболические изменения, в том числе дислипидемия, у пациентов с СД могут возникать в любом возрасте [1]. Однако данные о частоте и характере нарушений липидного обмена при гипергликемии, выявленной до 45 лет, немногочисленны, что обуславливает высокую актуальность данной исследовательской работы.

Известно, что у большинства лиц молодого возраста с гипергликемией определяется сахарный диабет 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2), однако до 10 % приходится на моногенные формы СД, среди которых превалирует «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (Maturity-Onset Diabetes of the Young) – MODY [2]. Причиной развития MODY являются разнообразные мутации в генах, приводящие к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [3]. В настоящее время известно 14 подтипов MODY, наиболее часто встречаются два варианта – GCK-MODY (MODY2) и HNF1A-MODY (MODY3) [4]. Ранее показано, что по своим клиническим и лабораторным характеристикам MODY существенно отличается от СД1 и СД2 [5], однако данные об особенностях липидного профиля при моногенных формах в сравнении с другими типами СД немногочисленны [6].

Целью данной работы было изучить характеристики липидного профиля у пациентов молодого возраста с СД1, СД2, GCK-MODY и HNF1A-MODY.

Материал и методы

Исследование выполнено на группе пробандов ($n = 122$), соответствующих следующим критериям: подписание информированного согласия на участие в исследовании, диагностированный СД1, СД2 или GCK-MODY, HNF1a-MODY, возраст дебюта СД от 18 до 45 лет, отсутствие вирусных гепатитов, вируса иммунодефицита человека. У пробандов определено наличие антител к β -клеткам поджелудочной железы, тирозинфосфатазе и/или глутаматдекарбоксилазе, содержание С-пептида. У 14 обследованных обнаружены антитела к β -клеткам поджелудочной железы, тирозинфосфатазе и/или глутаматдекарбоксилазе, снижение уровня С-пептида и клинические симптомы, характерные для СД1. Оставшейся группе (108 человек) проведено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием MODY 1–14 подтипов, в результате которого HNF1A-MODY был выявлен у 9 человек, GCK-MODY – у 13. Следующим этапом был выполнен скрининг доступных для исследования родственников первой и второй степеней родства пробандов, у которых выявлены подтипы HNF1A-MODY и GCK-MODY: проведен диагностический поиск гипергликемии и мутаций генов MODY, аналогичных обнаруженным у пробандов; идентичные мутации обнаружены у 34 из 72 родственников. Таким образом, в данное исследование включены 56 пациентов с HNF1A-MODY и GCK-MODY (22 пробанда и 34 родственника). Пробандам, у которых не обнаружено мутаций, ассоциированных с развитием MODY, сохранялась секреция эндогенного инсулина и не выявлено специфических антител, был выставлен диагноз СД2 (82 человека).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 2 от 11.02.2014). Протокол исследования включал в себя анкетирование по стандартизированному опроснику, антропометрические измерения (рост, масса тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$), забор крови в утренние часы после 10-часового голодания для проведения биохимического исследования.

Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определялся с использованием реактивов фирмы Bioson (Германия) на биохимическом анализаторе FP-901 (LabSystem, Финляндия), гликированного гемоглобина (HbA1c) – на приборе Nycocard Reader II ((Abbott, США) методом боратного аффиного анализа, С-пептида – методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства Monobind Inc. (США).

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли с помощью реактивов фирмы Bioson. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/5))$ мг/дл. Целевые значения для лиц с HNF1A-MODY, GSK-MODY и СД1: содержание ОХС < 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л для мужчин, > 1,3 ммоль/л для женщин [1, 6]. В российских алгоритмах специализированной помощи пациентам с СД [1] целевые значения уровня липидов представлены только для ХС ЛПНП. Нами выбраны показатели, характерные для среднего риска, так как продолжительность заболевания была менее 10 лет у лиц молодого возраста без других факторов риска. Поскольку у обследованных с СД2 определялся как минимум один фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (избыточный вес, артериальная гипертензия и т.п.), для них использованы целевые значения уровня липидов как для группы с высоким риском: ОХС ≤ 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л (для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском), ХС ЛПВП > 1,0 и 1,2 ммоль/л для мужчин и женщин соответственно [7].

Поскольку, согласно тесту Колмогорова – Смирнова, распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, рассчитывались медианы с указанием межквартильного размаха (Ме [Q₁; Q₃]). Независимые выборки

сравнивались с использованием теста Манна – Уитни. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовались критерии χ^2 Пирсона или Фишера. Различия между изучаемыми группами считались достоверными при уровне значимости нулевой статистической гипотезы $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены данные 152 человек, из них 66,4 % женщин, 33,6 % мужчин ($p < 0,0001$). Подгруппу СД1 (группа 1) составили 14 человек: 8 женщин (57,1 %) и 6 мужчин (42,9 %) ($p = 0,342$). В подгруппу СД2 (группа 2) включены 82 человека (53,9 % всей выборки), из них 65,9 % женщин и 34,1 % мужчин ($p < 0,0001$). Подгруппа HNF1A-MODY (группа 3) состояла из 20 человек, из них 80,0 % женщин и 20,0 % мужчин ($p = 0,001$), GSK-MODY (группа 4) – из 36 человек, из них 66,7 % женщин и 33,3 % мужчин ($p = 0,006$).

По возрасту СД группы пациентов не различались, возраст дебюта СД был значимо ниже в группе лиц с СД1, чем при HNF1A-MODY (табл. 1). Стаж диабета у пациентов с СД2 был достоверно меньше по сравнению с больными СД1, у лиц с GSK-MODY – по сравнению с пациентами с СД1 и СД2.

По ИМТ значимо различались только группы 2 и 4 (см. табл. 1). Среди всех пациентов с СД1 у 64,3 % определялся ИМТ < 25,0 кг/м², у 21,4 % – 25,0–29,9 кг/м², у 14,3 % – ≥ 30,0 кг/м². В подгруппе СД2 ИМТ < 25,0 кг/м² был выявлен у 53,6 %, 25,0–29,9 кг/м² – у 23,2 %, ≥ 30,0 кг/м² – у 23,2 %. В подгруппе HNF1A-MODY у 90,0 % определялся ИМТ < 25,0 кг/м², у 5,0 % – 25,0–29,9 кг/м², также у 5,0 % – ≥ 30,0 кг/м², в подгруппе GSK-MODY ИМТ < 25,0 кг/м² был у 80,6 %, 25,0–29,9 кг/м² – у 13,8 %, ≥ 30,0 кг/м² – у 5,6 %. Значимых различий по частоте избыточного веса и ожирения между группами не получено. Таким образом, у большинства участников исследования определялась нормальная масса тела.

Пациенты из группы 1 имели более высокое содержание ХС ЛПВП по сравнению с группами 2, 3 и 4, больные из группы 3 – более высокую концентрацию ТГ, чем лица из групп 1 и 4 (табл. 2). Статистически значимых различий по уровням ОХС и ХС ЛПНП в изучаемых группах не выявлено. Ни один из пациентов не получал липидснижающую терапию на момент проведения данного исследования.

Гиперхолестеринемия выявлена у 57,1 % пациентов из группы 1, 34,1 % – из группы 2, у 45,0 % – из группы 3 и у 25,0 % – из группы 4

Таблица 1

Характеристики изучаемой выборки

Table 1

Characteristics of the study sample

Тип СД / Type of diabetes	Возраст, лет / Age, years	Возраст дебюта СД, лет / Age of onset of DM, years	Стаж диабета, лет / Duration of diabetes, years	ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²
СД1 / DM1 (1)	34,0 [26,8; 45,8]	23,5 [23,0; 25,3]	7,0 [2,8; 22,8]	23,1 [21,0; 26,1]
СД2 / DM2 (2)	36,0 [31,0; 41,3]	31,5 [27,0; 35,3]	3,0 [1,0; 8,0]	24,6 [22,0; 29,3]
HNFIА-MODY (3)	39,5 [36,3; 45,8]	32,0 [23,5; 41,8]	4,0 [1,3; 14,3]	23,5 [22,0; 24,4]
GCK-MODY (4)	36,0 [30,0; 45,8]	32,0 [24,3; 38,8]	1,0 [0; 8,0]	23,5 [21,6; 24,6]
$p_{1/2}$	> 0,05	0,058	0,025	0,149
$p_{1/3}$	> 0,05	0,036	0,262	0,875
$p_{1/4}$	> 0,05	0,819	0,005	0,837
$p_{2/3}$	> 0,05	0,213	0,446	0,08
$p_{2/4}$	> 0,05	0,133	0,039	0,044
$p_{3/4}$	> 0,05	0,063	0,082	0,993

Таблица 2

Липидный профиль лиц с различными типами СД

Table 2

Lipid profile of individuals with different types of DM

Тип СД / Type of diabetes	Содержание липида, ммоль/л / Lipid content			
	ОХС / Total cholesterol	ТГ / Triglycerides	ХС ЛПНП / Low density lipopro- tein cholesterol	ХС ЛПВП / High density lipopro- tein cholesterol
СД1 / DM1 (1)	5,2 [4,2; 5,5]	1,1 [0,8; 1,4]	2,7 [1,8; 3,3]	1,6 [1,5; 1,8]
СД2 / DM2 (2)	4,9 [4,0; 5,8]	1,3 [0,9; 1,8]	2,7 [1,8; 3,4]	1,3 [1,1; 1,5]
HNFIА-MODY (3)	4,3 [4,0; 5,7]	1,4 [1,2; 1,6]	2,6 [1,9; 3,0]	1,3 [1,1; 1,3]
GCK-MODY (4)	4,5 [4,3; 5,1]	1,2 [1,0; 1,5]	2,0 [1,7; 2,9]	1,3 [1,0; 1,4]
$p_{1/2}$	0,704	0,218	0,779	<0,0001
$p_{1/3}$	0,779	0,031	0,752	<0,0001
$p_{1/4}$	0,411	0,265	0,489	0,007
$p_{2/3}$	0,654	0,295	0,527	0,107
$p_{2/4}$	0,691	0,489	0,103	0,398
$p_{3/4}$	0,498	0,049	0,288	0,649

($p_{1/2} = 0,097$, $p_{1/3} = 0,466$, $p_{1/4} = 0,034$, $p_{2/3} = 0,362$, $p_{2/4} = 0,338$, $p_{3/4} = 0,134$). Гипертриглицеридемия отмечалась в группе 1 у 21,4 %, в группе 2 – у 14,6 %, в группе 3 – у 5,0 %, в группе 4 – у 5,6 % (значимых различий не выявлено). Повышенный уровень ХС ЛПНП у пациентов из группы 1 не отмечен, в группе 2 выявлен у 29,3 %, в группе 3 – у 15,0 %, в группе 4 – у 19,4 % ($p_{1/2} = 0,015$, $p_{1/3} = 0,298$, $p_{1/4} = 0,136$, $p_{2/3} = 0,167$, $p_{2/4} = 0,235$, $p_{3/4} = 0,700$). Снижение уровня ХС ЛПВП выявлено у 7,1 % пациентов из группы 1, у 22,0 % – из группы 2, у 25,0 % – из группы 3, в группе 4 данного нарушения не отмечено ($p_{1/2} = 0,152$, $p_{1/3} = 0,152$, $p_{1/4} = 0,525$, $p_{2/3} = 0,732$, $p_{2/4} = 0,002$, $p_{3/4} = 0,013$).

Определение показателей углеводного обмена показало, что уровень ГПН выше в группе 1 по сравнению с группами 2, 3, 4 (10,1 [7,0; 15,5] ммоль/л в группе 1, 6,5 [5,7; 8,3] ммоль/л в группе 2 ($p = 0,012$), 7,0 [7,0; 8,0] ммоль/л в группе 3 ($p = 0,018$), 6,1 [5,8; 7,0] ммоль/л в группе 4 ($p = 0,008$)). Также отмечено, что содержание ГПН больше у пациентов в группе 3, чем в группе 4 ($p = 0,001$). Концентрация HbA1c составила 8,1 [6,6; 10,6] % в группе 1, 6,4 [5,5; 7,7] % в группе 2, 7,1 [6,8; 7,6] % в группе 3, 6,2 [6,0; 6,7] % в группе 4, $p_{1/2} = 0,029$, $p_{1/3} = 0,056$, $p_{1/4} = 0,003$, $p_{2/3} = 0,037$, $p_{2/4} = 0,716$, $p_{3/4} = <0,0001$. Таким образом, содержание HbA1c было значимо больше в группе 1 по

сравнению с группами 2 и 4, а пациенты из группы 3 имели более высокий уровень HbA1c, чем из групп 2 и 4.

Сделан вывод, что у обследованных пациентов 18–45 лет с разными типами СД содержание ОХС и ХС ЛПНП не различалось, но уровень ТГ оказался выше у пациентов с HNF1A-MODY, чем с СД1 и с GCK-MODY. Больные СД1 имели более высокую концентрацию ХС ЛПВП, чем пациенты с СД2, HNF1A-MODY и GCK-MODY. Гиперхолестеринемия чаще встречалась при СД1, чем при GCK-MODY. Повышенный уровень ХС ЛПНП чаще был при СД2, чем при СД1, снижение ХС ЛПВП чаще регистрировалось при СД2 и HNF1A-MODY, чем при GCK-MODY.

Обсуждение

По полученным нами данным, уровень ОХС у лиц молодого возраста с СД1, СД2, HNF1A-MODY и GCK-MODY не различается, содержание ХС ЛПВП больше в группе СД1, чем в других группах, а концентрация ТГ – при HNF1A-MODY, чем при СД1 и с GCK-MODY. Ранее нами показано [8], что пациенты с GCK-MODY и HNF1A-MODY имеют сопоставимые уровни всех липидных фракций, а снижение содержания ХС ЛПВП чаще отмечается при HNF1A-MODY. По данным E. Schober et al., дислипидемия определяется при GCK-MODY реже, чем при СД2 [9]. Показано, что мутации в гене *GCK* вызывают подавление гликолиза и способствуют тем самым снижению продукции гликогена и малонил-КоА, которая является одним из важнейших регуляторов обмена липидов в организме [10]. Эти изменения способствуют снижению уровня ТГ и повышению концентрации ХС ЛПВП [11], что в целом согласуется с полученными в нашем исследовании результатами.

Нами выявлено, что при HNF1A-MODY сниженная концентрация ХС ЛПВП определялась чаще, чем при СД2 и GCK-MODY. Как известно, при дефекте в гене *HNF1A* происходит увеличение синтеза жирных кислот, что в свою очередь способствует повышению содержания ОХС, ХС ЛПНП и уменьшению концентрации ХС ЛПВП [12].

В нашем исследовании не получено статистически значимых различий в частоте гипертриглицеридемии при разных типах СД. Однако стоит отметить, что, по данным С.В. Мустафиной и соавт., частота гипертриглицеридемии у женщин с СД2 с возрастом увеличивается [13]. Вероятно, отсутствие достоверных различий в частоте данного метаболического нарушения обусловлено молодым возрастом обследованной нами группы.

Заключение

Лица молодого возраста с СД1, СД2, HNF1A-MODY и GCK-MODY не различаются по уровню ОХС и ТГ. Из всех видов нарушений липидного профиля в обследованной выборке чаще всего встречается гиперхолестеринемия. Своевременное выявление и коррекцию нарушений липидного обмена необходимо проводить в молодом возрасте при выявлении СД любого типа.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (S1): 220. doi: 10.14341/DM12802 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*, 2021; 24 (S1): 220. doi: 10.14341/DM12802 (In Russ.)]
2. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сиб. мед. журн.*, 2011; 26, 2 (4): 45–49. doi: 10.14341/DM12319 [Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Voevoda M.I. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011; 26, 2 (4): 45–49. (In Russ.)]
3. Зубкова Н.А., Гиоева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*. *World Journal of Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. doi: 10.14341/WJPM9298 [Zubkova N.A., Gioeva O.A., Tikhonovich Yu.V., Petrov V.M., Vasiliev E.V., Tyulpakov A.N., Dedov I.I. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in *GCK*, *HNF1A* and *HNF4A* genes. *World Journal of Personalized Medicine*, 2017; 1 (1): 40–48. doi: 10.14341/WJPM9298 (In Russ.)]
4. Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2009; 10: 33–42. doi: 10.1111/J.1399-5448.2009.00571
5. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы эндокринологии*, 2014; 60 (1): 51–56. doi: 10.14341/PROBL201460151-56 [Zubkova N.A., Arbatskaya N.Yu., Petrayaikina E.E., Malievsky O.A., Tyulpakov A.N. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problemy endocrinologii*, 2014; 60 (1): 51–56. doi: 10.14341/PROBL201460151-56 (In Russ.)]

6. Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Ивановшук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (2): 133–140. doi: 10.14341/DM12319 [Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Rymar O.D. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Sakharnyyu diabet*, 2021; 24 (2): 133–140. (In Russ.)]
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр*, 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Rossiyskie rekomendatsii, VII peresmotr*, 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (In Russ.)]
8. Овсянникова А.К., Беляева И.А., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Показатели липидного профиля у лиц молодого возраста с GCK-MODY и HNF1A-MODY. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 43–47. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47 [Ovsyannikova A.K., Belyaeva I.A., Galenok R.B., Rymar O.D. Lipid profile parameters in young people with GCK-MODY and HNF1A-MODY. *Atherosclerоз*, 2021; 17 (4): 43–47. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-43-47 (In Russ.)]
9. Schober E., Rami B., Grabert M., Thon A., Kapellen Th., Reinehr Th., Holl R.W. DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet. Med.*, 2009; 26: 466–473. doi: 10.1210/jc.2018-01696
10. Spégel P., Ekholm E., Tuomi T., Groop L., Mulder H., Filipsson K. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2). *Diabetes*, 2013; 62 (2): 653–661. doi: 10.2337/db12-0827
11. Fendler W., Borowiec M., Antosik K., Szadkowska A., Deja G., Jarosz-Chobot P., Mysliwiec M., Wyka K., Pietrzak I., Skupien J., Malecki M.T., Mlynarski W. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 75 (3): 321–327. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04052.x
12. Ekholm E., Nilsson R., Groop L., Pramfalk C. Alterations in bile acid synthesis in carriers of hepatocyte nuclear factor 1alpha mutations. *J. Int. Med.*, 2013; 274 (3): 263–272. doi: 10.1111/joim.12082
13. Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Щербаклова Л.В. Распространенность дислипидемий при сахарном диабете в возрасте 46–69 лет в г. Новосибирске. *Атеросклероз*, 2014; 10 (4): 26–32. [Mustafina S.V., Nikitin Yu.P., Simonova G.I., Shcherbakova L.V. The prevalence of dyslipidemia in diabetes mellitus aged 46–69 years in Novosibirsk. *Atherosclerоз*, 2014; 10 (4): 26–32. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Алла Константиновна Овсянникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Влада Игоревна Алфёрова, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-1645-5523, e-mail: lady.alfyoroova2009@yandex.ru

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей ведущей лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4095-016, e-mail: oymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, doctor of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Vlada I. Alferova, junior researcher of laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1645-5523, e-mail: lady.alfyoroova2009@yandex.ru

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, senior researcher, director of laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1645-5523, e-mail: oymar23@gmail.com

Статья поступила 08.06.2022
После доработки 06.07.2022
Принята к печати 11.08.2022

Received 08.06.2022
Revision received 06.07.2022
Accepted 11.08.2022



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

**Кардиоваскулярные эффекты метформина:
в центре внимания метаболизм жировой ткани****О.В. Груздева, Е.Е. Бычкова, Ю.А. Дылева***Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6***Аннотация**

Настоящий обзор посвящен анализу данных по изучению возможного влияния метформина на эндокринную функцию жировой ткани: синтез и секрецию гормонов адипоцитов – адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) – и гастроинтестинальной системы (грелина). Метформин – сахароснижающее лекарственное средство класса бигуанидов, используемое в качестве терапии первой линии для коррекции нарушений углеводного обмена. В настоящее время существенно возрос интерес к плеiotропным кардиопротективным и антиатерогенным свойствам метформина. Показаны молекулярные механизмы его влияния на углеводный и липидный обмен в жировой ткани на примере изолированных адипоцитов (*in vitro*) и в живом организме (*in vivo*). Ключевым ферментом регуляции в действии метформина является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК), активация которой блокирует синтез жирных кислот и способствует липолизу и окислению жирных кислот, ингибирует продукцию глюкозы в печени, снижая экспрессию АМФ-стимулированных генов ферментов глюконеогенеза, повышает чувствительность к инсулину, что в конечном итоге потенцирует снижение содержания глюкозы. Вместе с тем недостаточно изучены дозозависимые эффекты метформина, нет данных о его долгосрочном влиянии на метаболизм жировой ткани, что требует пристального внимания к изучению данного вопроса. В целом, метформин не только представляется перспективным препаратом для борьбы с гипергликемией, но и, возможно, способствует коррекции дислипидемии при сахарном диабете 2 типа и снижает сердечно-сосудистые риски, связанные с этим заболеванием.

Ключевые слова: метформин, жировая ткань, кардиоваскулярные плеiotропные эффекты.

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

Финансирование. Выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, 5mKWavP9cWpC8ak клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Автор для переписки: Бычкова Е.Е., e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Для цитирования: Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Дылева Ю.А. Кардиоваскулярные эффекты метформина: в центре внимания метаболизм жировой ткани. *Атеросклероз*, 2022; 18 (3): 236–246. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

Cardiovascular effects of metformin: focus on adipose tissue metabolism**O.V. Gruzdeva, E.E. Bychkova, J.A. Dyleva***Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia***Abstract**

This review is devoted to the analysis of data on the study of the possible effect of metformin on the endocrine function of adipose tissue: the synthesis and secretion of adipocyte hormones – adipokines (leptin, adiponectin, resistin) and the gastrointestinal system (ghrelin). metformin is a biguanide class of hypoglycemic drugs used as a first-line therapy for the correction of carbohydrate metabolism. Currently, there has been a significant increase in interest in the pleiotropic cardioprotective

and antiatherogenic properties of metformin. The molecular mechanisms of action of metformin on carbohydrate and lipid metabolism in adipose tissue are shown in the example of isolated adipocytes (*in vitro*) and in a living organism (*in vivo*). The key enzyme regulation in metformin action is c-AMP-activated protein kinase (AMPK). Activation of this enzyme blocks fatty acid synthesis, activates lipolysis and fatty acid oxidation; inhibits glucose production in the liver, reducing the expression of AMP-stimulated genes of enzymes of gluconeogenesis, increases insulin sensitivity, which ultimately contributes to the reduction of glucose. However, the dose-dependent effects of metformin are not well understood, there is no data on the long-term effects of the drug on the metabolism of adipose tissue, which requires careful attention to the study of this issue. Overall, metformin seems to be a promising drug to combat hyperglycemia, and dyslipidemia in diabetes mellitus type 2 and obesity, and for the prevention of cardiovascular risks associated with these diseases.

Keywords: metformin, adipose tissue, cardiovascular pleiotropic effects.

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

Financing. Done within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in an industrial region of Siberia”.

Correspondence: Bychkova E.E., e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Citation: Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Dyleva J.A. Cardiovascular effects of metformin: focus on adipose tissue metabolism. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (3): 236–246. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-3-236-246

Введение

Метформин (диметилбигуанидин), наиболее широко используемый препарат для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), является сенситизирующим к инсулину средством, обеспечивающим гликемический контроль, особенно у людей с ожирением.

Гипогликемический эффект метформина обусловлен снижением уровня глюкозы. Метформин ингибирует глюконеогенез и гликогенолиз, а также повышает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой за счет усиления транспорта глюкозы через мембрану и перемещения ее переносчиков GLUT-1 и GLUT-4 от цитоплазматической стороны мембраны к поверхностной. Имеются сведения о способности метформина снижать всасывание углеводов в кишечнике и в то же время повышать анаэробное окисление глюкозы до лактата в желудочно-кишечном тракте [1–4]. Показаны эффекты влияния препарата на отдельные звенья липидного обмена. Метформин препятствует накоплению липидов в макрофагах, уменьшает уровень липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови, стабилизирует или снижает массу тела [5].

Помимо влияния на метаболизм основных энергоносителей — углеводов и липидов, описан ряд плеiotропных свойств метформина, среди которых улучшение эндотелиальной функции и микроциркуляции, снижение интенсивности острого воспаления и т.д. [6–8]. Метфор-

мин обладает кардиопротекторным действием. Все больше данных свидетельствуют о том, что длительное лечение препаратом связано со значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклерозом, у пациентов как без СД 2 типа, и так и с СД 2 типа [9].

Вместе с тем, несмотря на более чем 60-летнюю историю применения препарата, все возможности его влияния на клеточные механизмы изучены недостаточно. В частности, немногочисленны и противоречивы данные о способности метформина влиять на эндокринную функцию жировой ткани (ЖТ) человека.

ЖТ представляет собой эндокринный орган с важной ролью в поддержке гомеостаза [10]. Участие ЖТ в углеводном и липидном обменах, обеспечивающих энергообмен, связывают и со способностью ее иммунных клеток синтезировать адипокины [11]. Адипокины — сигнальные молекулы ЖТ, участвующие в регуляции основных обменных процессов [12]. При ожирении ЖТ становится дисфункциональной, развивается дисбаланс адипокинов, создавая провоспалительную, гиперлипидемическую и резистентную к инсулину среду, которая способствует развитию СД 2 типа [13]. В то же время аналогичные особенности, возникающие в результате дисфункции ЖТ, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний за счет механизмов, которые могут усиливаться при СД 2 типа [14, 15]. Благодаря этим свойствам ЖТ представляет

интерес с позиции возможного фармакологического воздействия на риск развития инсулинрезистентности (ИР), СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с тем в последнее время появились данные о способности метформина регулировать метаболизм адипоцитов, поэтому оценка его возможного влияния на выработку адипокинов ЖТ особенно перспективна.

Целью работы является обобщение данных по исследованию возможных эффектов метформина на гормональную активность ЖТ. В настоящем обзоре рассматриваются ключевые эффекты метформина, как позитивные, так и негативные, в отношении ЖТ.

Метформин и основной механизм его влияния на метаболизм адипоцитов

Большинство метаболических эффектов метформина реализуется за счет усиления активации АМФ-активированной протеинкиназы (АМРК) [16].

АМРК, играющая ключевую роль в поддержании клеточного энергетического гомеостаза, представляет собой гетеротримерный комплекс, который состоит из α -каталитической, β -каркасной и γ -регуляторной субъединиц [17]. Каждая субъединица имеет несколько изоформ, для α - и β -субъединиц есть две изоформы ($\alpha 1$ и $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 2$), тогда как γ -субъединица представлена тремя изоформами ($\gamma 1$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$). Их сочетание дает 12 различных вариантов фермента. Такой разнообразный изоформный состав подразумевает различные функциональные свойства, а также тканеспецифичность и внутриклеточную локализацию. В настоящее время истинный смысл подобной вариабельности АМРК до конца не изучен [18]. В ЖТ $\alpha 1$ -каталитическая субъединица является преобладающей экспрессируемой изоформой и составляет основную часть активности АМРК [19]. Наиболее важная субъединица АМРК — γ -субъединица, она выполняет сложную функцию в роли датчика уровня АМФ в клетке.

Активация АМРК происходит по двум путям. Первый — АМФ-независимый путь активации за счет фосфорилирования активирующими киназами (АМРКК). Второй путь — аллостерическая активация, опосредуется взаимодействием γ -субъединицы фермента с АМФ. Эти пути взаимозависимы, так как связывание АМФ с γ -субъединицей АМРК вызывает конформационное изменение, которое способствует фосфорилированию остатка треонина в положение 172 в α -субъединице его основной киназой — киназой печени В1 (LKB1) [20]. Увеличение уровня

АМФ наблюдается при энергетическом стрессе, характеризующемся повышенным потреблением АТФ (физические упражнения, пролиферация клеток и т.д.) или уменьшением продукции АТФ (окислительный стресс, гипоксия). Внутриклеточный уровень АМФ является чрезвычайно чувствительным индикатором снижения энергетического потенциала клетки [21, 22].

АМРК также может напрямую фосфорилироваться по Thr172 с помощью киназы, фосфорилирующей Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу-2 (САМКК2) в ответ на изменения внутриклеточного кальция, как это происходит после стимуляции метаболическими гормонами, включая адипонектин и лептин [20].

После активации АМРК фосфорилирует основные ферменты наиболее значимых метаболических путей, а также транскрипционные факторы, обеспечивающие долгосрочные регуляторные эффекты. В совокупности это увеличивает окислительное фосфорилирование, аутофагию, поглощение и метаболизм глюкозы, уменьшает синтез жирных кислот (ЖК), холестерина, белков и рибосомальных РНК, рост и пролиферацию клеток [23].

Метформин в ЖТ увеличивает активность АМРК посредством стимулирования фосфорилирования АМРК α по Thr172 и субстрата АМРК, ацетил-СоА-карбоксилазы, по остатку серина 80 [23], а также путем ингибирования комплекса I дыхательной цепи митохондрий, приводя к увеличению отношения АМФ/АТФ в клетке [24].

В экспериментальных исследованиях, как на животных, так и на клеточных культурах, установлено, что метформин усиливает экспрессию в бурой ЖТ разобщающего белка UCP-1, который является ключевым ферментом адаптивного термогенеза. Предполагают, что активация этого фермента метформином способствует уменьшению количества висцерального жира [25].

Метформин и углеводный обмен в адипоцитах

В настоящее время механизм влияния метформина на интенсивность поглощения глюкозы в адипоцитах до конца не изучен. Исследования *in vitro* показали, что поглощение глюкозы в ЖТ либо увеличивается [26], либо остается неизменным после лечения метформином [27, 28].

ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 — два основных переносчика глюкозы в ЖТ. Метформин не влияет на экспрессию ГЛЮТ-1 и его содержание на плазматической мембране адипоцитов, но увеличивает уровень мРНК ГЛЮТ-4 и бел-

ка ГЛЮТ-4 как во внутриклеточных везикулах (фракция HSP), так и на плазматической мембране. Однако воздействие препарата в течение 10 недель на адипоциты 3T3-L1 или биоптаты ЖТ пациентов с СД 2 типа не влияло на содержание ГЛЮТ-4.

Инсулин фосфорилирует субстрат АКТ-киназы (Akt/AS160), что является решающим этапом в транслокации ГЛЮТ-4 на плазматическую мембрану. Метформин не изменяет ни базальное, ни инсулин-зависимое фосфорилирование AS160, т.е. усиливает поглощение глюкозы независимо от классического пути Akt/AS160. Экспрессия неактивной субъединицы AMPK α 1 подавляет индуцированную метформином транслокацию ГЛЮТ-4, демонстрируя тем самым, что активация AMPK участвует в механизме его влияния на метаболизм глюкозы [26].

Имеются многочисленные исследования, посвященные роли AMPK в поглощении глюкозы жировыми клетками. Большинство из них подтверждает, что AMPK подавляет инсулин-зависимый транспорт глюкозы в клетку, не затрагивая ключевые молекулы инсулинового сигнального каскада, включающие инсулиновый рецептор, белок IRS1 (инсулинорецепторный субстрат 1), фосфатидилинозитол-3-киназу и АКТ-киназу (она же протеинкиназа B) [29].

В 3T3-L1-адипоцитах, обработанных метформином в течение 24–48 ч, ингибировалась стимуляция переноса глюкозы инсулином вследствие высокого уровня базального поглощения [30]. Аналогично адипоциты подкожной и висцеральной ЖТ человека, инкубированные в течение 24 ч с метформином, характеризовались усилением поглощения глюкозы независимо от инсулина [31].

Для полного понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния метформина на углеводный обмен, необходимы дополнительные исследования.

Метформин и липидный обмен в адипоцитах

Влияние метформина на липидный обмен противоречиво. Метформин, как было отмечено выше, активирует AMPK, которая в свою очередь фосфорилирует и инактивирует ацил-Со-А-карбоксилазу, что ограничивает скорость синтеза ЖК. Точная функция AMPK при липолизе, однако, неясна, существуют исследования, в которых ее активация повышает уровень ферментов, связанных с окислением жиров, таких как ацил-Со-А-синтетаза (ACSL), карнитинпальмитоилтрансфераза-1 (CPT1) и ацил-Со-А-дегидрогеназа [25, 32].

ACSL опосредует превращение ЖК в ацил-СоА и, в частности, направляет их в митохондрии через систему CPT1. CPT1 расположен на внешней мембране митохондрий. Этот фермент катализирует перенос ацильной группы от молекулы ацил-СоА ЖК с длинной углеводородной цепью на молекулу карнитина с образованием ацилкарнитина и свободной молекулы СоА. Ацилкарнитин переносится в митохондриальный матрикс с помощью транспортера карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (CACT). Оказавшись внутри митохондрий, ацилкарнитин превращается в ацил-СоА с помощью CPT2, расположенной на внутренней стороне митохондриальной мембраны. Существует три изоформы CPT1 – CPT1A, CPT1B и CPT1C. Наибольшая экспрессия CPT1B наблюдается в бурой ЖТ, скелетных мышцах, сердце, яичках, в то время как CPT1A преобладает в других тканях, таких как печень, почки, легкие, яичники, селезенка, мозг, кишечник, поджелудочная железа, белая ЖТ (человека, крыс). CPT1C, по-видимому, экспрессируется исключительно в нейронах и яичках. CPT1A и CPT1B участвуют в регуляции потока ЖК в митохондрии [33].

Есть исследования, в которых отмечено, что использование метформина, напротив, приводило к значительному снижению содержания CPT1A в белой ЖТ, в то время как уровень CPT1B не изменялся; в бурой ЖТ уменьшалось содержание CPT1B и CPT2 [33]. При этом стоит отметить, что мобилизация свободных ЖК из ЖТ в кровоток в основном зависит от липолиза триглицеридов в адипоцитах. Катехоламины являются основными гормонами, которые управляют липолизом посредством увеличения клеточной продукции цАМФ и активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) и митоген-активируемой протеинкиназы 1/2 (МАРК1/2). Метформин ингибирует стимулированный изопротеренолом липолиз, ослабляя высвобождение свободных ЖК и глицерина из адипоцитов за счет снижения выработки клеточного цАМФ и активности PKA, МАРК 1/2, а также уменьшая фосфорилирование перилипина. Кроме того, метформин подавляет активность гормончувствительной липазы в адипоцитах посредством снижения внутриклеточного уровня цАМФ, но не влияет на транслокацию липазы от цитозоля к липидным каплям в адипоцитах. Это доказывает, что препарат действует на адипоциты, подавляя реакцию липолиза на катехоламины. Учитывая эти данные, предполагается, что часть антигипергликемического эффекта метформина обусловлена уменьшением высвобождения свободных ЖК из ЖТ, что приводит к снижению их концентрации в крови и может восстанавливать чувствительность к инсулину [34].

Метформин и адипокины

Лептин

Лептин – это гормон, производимый адипоцитами, а также энтероцитами тонкого кишечника, потенцирующий отрицательный энергетический баланс за счет снижения аппетита [35]. Лептин действует, прежде всего, на вентромедиальное и дугобразное ядра области серого бугра в гипоталамусе. При этом лептиновые рецепторы есть и во многих клетках других органов, что обеспечивает его периферическое действие. Гормон повышает чувствительность клеток печени и мышечной ткани к действию инсулина. Избыток лептина на фоне ожирения ведет к подавлению секреции инсулина, ингибирует действие инсулина на клетки печени, способствует развитию инсулинрезистентности. У чувствительных к гормону индивидуумов лептин подавляет биосинтез инсулина и его секрецию β -клетками поджелудочной железы. При этом инсулин стимулирует секрецию лептина из ЖТ. В условиях гиперлептинемии и резистентности к гормону, возникающей при ожирении и СД 2 типа, его ингибирующее влияние на синтез и секрецию инсулина β -клетками снижается, что приводит к гиперинсулинемии и усилению инсулиновой резистентности. Лептин стимулирует глюконеогенез в печени и усиливает чувствительность гепатоцитов к действию инсулина через печеночную ветвь блуждающего нерва. В условиях периферической гиперлептинемии нарушен транспорт гормона через гематоэнцефалический барьер и его центральные регуляторные эффекты ослаблены.

M.I. Saad et al. показали, что применение метформина у крыс с ожирением и СД 2 типа сопровождалось не только нормализацией содержания глюкозы в крови, но и снижением сыровоточной концентрации лептина [36]. Влияние препарата на секрецию лептина изолированными адипоцитами дозозависимо: усиливает в дозе 0,5 мМ и снижает в дозах от 1 до 20 мМ. Ингибирование секреции лептина метформином при повышении концентрации последнего связано с усилением анаэробного окисления глюкозы до лактата. Развитие лактоацидоза является серьезным побочным эффектом при лечении метформином. При использовании препарата в более низкой дозе имеет место аэробное окисление глюкозы, и секреция лептина адипоцитами при этом увеличивается [37]. Применение метформина у крыс с экспериментальным и генетическим моделированием резистентности к лептину сопровождалось восстановлением чувствительности к гормону [38]. В дополнение к изменению чувствительности к лептину, метформин

также усиливает аноректический эффект экзогенного лептина у крыс без ожирения, повышая экспрессию и количество рецепторов гормона в гипоталамусе [39]. Эффективность метформина в восстановлении чувствительности к лептину может быть многофакторной и включать усиление его транспорта через гематоэнцефалический барьер, повышение экспрессии рецептора лептина и/или индукцию сигнального пути STAT3/ROMC (STAT3 – транскрипционный фактор из семейства белков STAT, ответственный за экспрессию регулирующих пищевое поведение STAT3-зависимых генов).

Результаты исследований по влиянию метформина на содержание лептина противоречивы и неоднозначны. Так, лечение метформином диспропорционально снижает циркулирующие уровни лептина в сыворотке крови у людей как с ожирением, так и без него [40, 41]. Также применение препарата у женщин с поликистозом яичников приводило к уменьшению концентрации гормона в сыворотке крови [42]. S. Ida et al., напротив, в своем метаанализе двенадцати клинических исследований показали отсутствие существенной разницы в концентрации лептина в сыворотке крови у больных СД 2 типа, получавших метформин, и у лиц группы контроля; более того, лечение пациентов метформином не сопровождалось снижением уровня гормона [43]. Вместе с тем авторами продемонстрирована достоверная разница в содержании лептина у больных, получавших метформин, по сравнению с пациентами, получавшими другие пероральные антидиабетические препараты.

Исследование эффектов метформина на продукцию лептина клеточной культурой адипоцитов бурой ЖТ продемонстрировало устойчивое ингибирование его секреции. Постоянная обработка адипоцитов в течение 12 дней подавляла секрецию лептина на 35 и 75 % при дозе 0,5 и 1 ммоль/л метформина соответственно ($p < 0,01$). Данное снижение не связано с изменениями дифференцировки адипоцитов и было обратимым после удаления лекарственного средства. Фармакологическое ингибирование фермента Erk1/2 MAP-киназы предотвращало отрицательный эффект, индуцированный метформином, на секрецию лептина [44].

Таким образом, метформин способен не только непосредственно подавлять выработку лептина адипоцитами, но и повышать чувствительность его рецепторов и проницаемость для него гематоэнцефалического барьера, потенцируя основные анорексигенные эффекты препарата. Однако противоречивые результаты по влиянию метформина на сыровоточную концентрацию лептина подтверждают необходимость дальнейших исследований.

Адипонектин

Адипонектин является адипокином, который регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффект, подавляя адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и оказывая тормозящее влияние на обусловленную ростовым фактором пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [45]. Рецепторы адипонектина на клетках-мишенях сопряжены с активацией АМПК. Его уровень снижается на фоне ожирения и СД 2 типа [46]. Ожидалось, что лечение метформином на фоне подавления прибавки массы тела и снижения гиперинсулинемии будет способствовать росту концентрации адипонектина. Однако полученные результаты также достаточно противоречивы. Так, в ряде исследований содержание гормона у людей, которым при различных заболеваниях назначался метформин, не зависло от его приема [47, 48], другие работы, напротив, свидетельствуют о повышении его уровня на фоне лечения [49, 50].

Н. Fujita et al. исследовали влияние метформина на концентрацию адипонектина в сыворотке крови и его синтез в ЖТ у мышей db/db. После четырех недель лечения достоверного прироста концентрации гормона в основной группе по сравнению с группой контроля не наблюдалось ни в крови, ни в ЖТ [51]. Применение метформина не оказывало существенного влияния на уровень мРНК адипонектина как в культуре адипоцитов, так и в сыворотке крови [52]. Эффект препарата по подавлению секреции и экспрессии гормона ассоциируют со снижением митохондриальной активности и активацией АМПК [53]. В то же время есть данные, что метформин *in vitro* увеличивает экспрессию и секрецию адипонектина в образцах ЖТ человека [54]. Установлено, что метформин повышает экспрессию рецептора адипонектина в ЖТ, скелетной мускулатуре, печени и брыжечных артериях крыс ZDF [55, 56].

Другие исследования показали, что адипонектин, возможно, оказывает такое же физиологическое влияние на метаболизм липидов и глюкозы, что и метформин. Повышение концентрации метформина в крови после лечения может привести к подавлению синтеза гормона в ЖТ, независимо от влияния на массу тела и снижение гиперинсулинемии. Полученные данные демонстрируют, что адипонектин не участвует в механизме, посредством которого прием метформина повышает чувствительность к инсулину. Поэтому антидиабетическая терапия данным препаратом, возможно, не влияет на уровень гормона в циркулирующей крови и

ЖТ. Противоречивые данные указывают на необходимость дальнейшего исследования эффекта метформина на продукцию адипонектина.

Резистин

Существует предположение, что резистин, первоначально описанный как гормон, специфичный для адипоцитов, является важным связующим звеном между ожирением, инсулинрезистентностью и СД. Однако до сих пор не доказано, что повышение концентрации резистина играет критическую роль в развитии резистентности к инсулину. У людей помимо адипоцитов резистин содержится в клетках селезенки и костного мозга, макрофагах, мононуклеарных лейкоцитах [57]. Метформин регулирует экспрессию гена резистина в ЖТ, что было продемонстрировано на мышцах с ожирением и/или СД 2 типа [58]: прием препарата в течение четырех недель увеличивал ее на 66 % в сравнении с контрольной группой, причем показатели гиперинсулинемии были достоверно меньше в группе, получавшей метформин. Эти данные в совокупности позволяют предположить, что экспрессия резистина может быть подавлена при гиперинсулинемии и что метформин может ее активировать посредством улучшения чувствительности к инсулину при ожирении. Исследования, проведенные на людях, напротив, указывали на снижение уровня резистина на фоне приема метформина [59, 60]. Противоречивость полученных результатов указывает на необходимость более детального изучения этого вопроса.

Метформин и грелин

Грелин – многофункциональный пептидный гормон, в основном синтезируемый P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Низкий уровень экспрессии грелина наблюдается и в других тканях, включая гипофиз, гипоталамус (дугообразное ядро и паравентрикулярное ядро), кору надпочечников, почки, легкие, плаценту, островковые клетки поджелудочной железы и тонкий кишечник [61]. Грелин действует через рецептор, усиливающий секрецию гормона роста типа 1a (GHSR-1a), и регулирует широкий спектр физиологических функций: участвует в контроле аппетита и энергетического баланса, регуляции углеводного и липидного обменов, обладает кардиопротекторным эффектом и оказывает антиатрофическое действие на мышцы [62].

Большинство исследований *in vitro* посвящено оценке медикаментозного воздействия на P/D1-

клетки, так как основным источником грелина служат клетки слизистой оболочки желудка. Недавно обнаружено, что препарат AICAR (аналог АМР, способный стимулировать АМПК) может ингибировать секрецию грелина, и можно предположить, что метформин обладает схожим эффектом. Действительно, последний значительно уменьшал секрецию грелина и продуцирование мРНК прогрелина в клеточной культуре слизистой оболочки желудка, а также повышал уровень фосфорилированной АМПК [63]. Данные результаты показывают, что метформин непосредственно ингибирует выработку и секрецию грелина P/D1-клетками желудка через АМПК.

В то же время результаты исследований *in vivo* не так однозначны. Так, M.P. Doogue et al. показали, что лечение метформином в течение шести недель привело к значительному увеличению концентрации грелина в плазме крови 18 пациентов с СД 2 типа, т.е. влияние препарата на аппетит вряд ли опосредовано грелином [64]. Данные этого исследования согласуются с результатами C. Schöfl et al., в которых применение метформина у инсулинрезистентных женщин с синдромом поликистозных яичников показало повышение уровня грелина в плазме крови [65]. P.J. English et al. провели сравнение групп лиц, получавших ($n = 10$) и не получавших ($n = 11$) метформин, измеряя уровень грелина в плазме после стандартного приема пищи, и не обнаружили различий в концентрации грелина перед приемом пищи и в продолжительности ее постпрандиального снижения [66]. Однако I. Kusaka et al. получили противоположные результаты при проведении внутригруппового сравнения динамики изменения концентрации грелина при применении метформина на фоне теста толерантности к глюкозе. У 33 испытуемых с СД 2 типа после четырех месяцев лечения метформином уровень грелина натощак был таким же, как в группе контроля, но наблюдалось его выраженное снижение на 30, 60 и 120 мин теста [67].

Наличие противоречивых данных указывает на необходимость дальнейшего исследования влияния метформина на секрецию грелина.

Заключение

Возможность фармакологически воздействовать на эндокринную активность ЖТ открывает широкие перспективы для медицины. Среди препаратов, заслуживающих пристального внимания и дальнейшего изучения, центральное место занимает метформин, который способен не только эффективно управлять гликемией, но и снижать кардиоваскулярные риски. Метфор-

мин оказывает влияние на секрецию множества гистогормонов, среди которых адипонектин, лептин, грелин, резистин. Адипокины и гастроинтестинальный гормон грелин самостоятельно и во взаимодействии с инсулином, а также с другими регуляторными системами на разных уровнях контролируют метаболизм углеводов и липидов. Нарушение этих регуляторных механизмов лежит в основе развития многих патологических состояний, среди которых ожирение, СД 2 типа. Селективная модуляция эндокринной функции ЖТ метформином может позволить предотвращать развитие и прогрессирование ассоциированных с ожирением и СД 2 типа сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Однако результаты исследований влияния метформина на метаболизм ЖТ, опубликованные до настоящего времени, в значительной степени основаны на исследовании его действия в изолированных адипоцитах грызунов или клетках, которые были дифференцированы в адипоциты *in vitro*. Это накладывает ряд ограничений в понимании изучаемого вопроса. Кроме того, четко не определены дозозависимые эффекты метформина, исследования были ограничены по времени, в среднем 4–6 недель, при этом не всегда учитывался тип ЖТ, взятой для исследования. В целом, полученные на настоящий момент данные указывают на перспективность изучаемой проблемы как в теоретическом, так и практическом аспекте.

Список литературы / References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. P. 1112. ISBN 978-5-9704-6054-2 (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2011. С. 1112. ISBN 978-5-9704-6054-2
2. Ametov A.S., Kozedubova I.V. The role and place of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum*, 2006; 8 (9): 23–26. (In Russ.) Аметов А.С., Козедубова И.В. Роль и место метформина в лечении сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*, 2006; 8 (9): 23–26.
3. Horakova O., Kroupova P., Bardova K., Buresova J., Janovska P., Kopecky J., Rossmeisl M. Metformin acutely lowers blood glucose levels by inhibition of intestinal glucose transport. *Sci. Rep.*, 2019; 9 (1): 6156. doi:10.1038/s41598-019-42531-0
4. LaMoia T.E., Butrico G.M., Kalpage H.A., Goedeker L., Hubbard B.T., Vatner D.F., Gaspar R.C., Zhang X.M., Cline G.W., Nakahara K., Woo S., Shimada A., Hüttemann M., Shulman G.I. Metformin, phenformin, and galegine inhibit complex IV activity and reduce glycerol-derived gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2022; 119 (10): e2122287119. doi: 10.1073/pnas.2122287119

5. van Stee M.F., de Graaf, A.A., Groen A.K. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17 (1): 94. doi:10.1186/s12933-018-0738-4
6. Prattichizzo F., Giuliani A., Mensà E., Sabbatinelli J., Nigris V.D., Rippon M.R., Sala L.L., Procopio A.D., Olivieri F., Ceriello A. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing. Res. Rev.*, 2018; 48: 87–98. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.003
7. Bai B., Chen H. Metformin: A novel weapon against inflammation. *Front. Pharmacol.*, 2021; 12: e622262. doi: 10.3389/fphar.2021.622262
8. Liu W., Wang Y., Luo J., Liu M., Luo Z. Pleiotropic Effects of Metformin on the Antitumor Efficiency of Immune Checkpoint Inhibitors. *Front. Immunol.*, 2021; 11: e586760. doi: 10.3389/fimmu.2020.586760
9. Driver C., Bamitale K.D.S., Kazi A., Olla M., Nyane N.A., Owira P.M.O. Cardioprotective Effects of Metformin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2018; 72 (2): 121–127. doi: 10.1097/FJC.0000000000000599
10. Feng X., Chen W., Ni X., Little P.J., Xu S., Tang L., Weng J. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Front. Immunol.*, 2021; 12: e682853. doi: 10.3389/fimmu.2021.682853
11. Khan M., Joseph F. Adipose Tissue and Adipokines: The Association with and Application of Adipokines in Obesity. *Scientifica (Cairo)*, 2014; 2014: e328592. doi:10.1155/2014/328592
12. Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V., Gruzdeva O.V. The genetic profile and the secret of adipocytes of visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*, 2017; 6 (3): 155–165. (In Russ.) Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017; 6 (3): 155–165. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
13. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A., Beguinot F., Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (9): 2358. doi: 10.3390/ijms20092358
14. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020; 7: 22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
15. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G., Fanasikova E.V., Karetnikova V.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with ischemic heart disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2017; 163 (5): 608–611. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанасикова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 2017; 163 (5): 608–611. doi: 10.1007/s10517-017-3860-5
16. Agius L., Ford B.E., Chachra S.S. The Metformin Mechanism on Gluconeogenesis and AMPK Activation: The Metabolite Perspective. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (9): 3240. doi: 10.3390/ijms21093240
17. Steinberg G.R., Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019; 18: 527–551. doi: 10.1038/s41573-019-0019-2
18. Novikova D.S., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. AMP-activated protein kinase: Structure, function, and role in pathological processes. *Biochemistry (Moscow)*, 2015; 80: 127–144. doi: 10.1134/S0006297915020017
19. Wang Q., Sun J., Liu M., Zhou Y., Zhang L., Li Y. The New Role of AMP-Activated Protein Kinase in Regulating Fat Metabolism and Energy Expenditure in Adipose Tissue. *Biomolecules*, 2021; 11 (12): 1757. doi: 10.3390/biom11121757
20. Hardie D.G. Perspectives in Diabetes AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer. *Diabetes*, 2013; 62 (7): 2164–2172. doi: 10.2337/db13-0368
21. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. *Molecular. Cell.*, 2017; 66 (6): 789–800. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.032Get
22. Yan Y., Zhou X.E., Xu H.E., Melcher K. Structure and Physiological Regulation of AMPK. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19 (11): 3534. doi: 10.3390/ijms19113534
23. Boyle J.G., Logan P.J., Jones G.C., Small M., Sattar N.J., Connell M.C., Cleland S.J., Salt I.P. AMP-activated protein kinase is activated in adipose tissue of individuals with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised glycaemia-controlled crossover study. *Diabetologia*, 2011; 54: 1799–1809. doi: 10.1007/s00125-011-2126-4
24. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 2017; 60: 1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
25. Tokubuchi I., Tajiri Y., Iwata S., Hara K., Wada N., Hashinaga T., Nakayama H., Mifune H., Yamada K. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One*, 2017; 12 (2): e0171293. doi: 10.1371/journal.pone.0171293
26. Grisouard J., Timper K., Radimerski T.M., Frey D.M., Peterli R., Kola B., Korbonits M., Herrmann P., Krähenbühl S., Zulewski H., Keller U., Müller B., Christ-Crain M. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80 (11): 1736–1745. doi: 10.1016 / j.bcp.2010.08.021
27. Ciaraldi T.P., Kong A.P., Chu N.V., Kim D.D., Baxi S., Loviscach M., Plodkowski R., Reitz R., Caulfield M., Mudaliar S., Henry R.R. Regulation of Glucose Transport and Insulin Signaling by Troglitazone or Metformin in Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*, 2002; 51 (1): 30–36. doi: 10.2337/diabetes.51.1.30

28. Pedersen O., Nielsen O.H., Bak J., Richelsen B., Beck-Nielsen H., Sørensen N.S. The Effects of Metformin on Adipocyte Insulin Action and Metabolic Control in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes UK*, 1989; 6 (3): 249–256. doi: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01156.x
29. Habegger K.M., Hoffman N.J., Ridenour C.M., Brozinick J.T., Elmendorf J.S. AMPK Enhances Insulin-Stimulated GLUT4 Regulation via Lowering Membrane Cholesterol. *Endocrinology*, 2012; 153 (5): 2130–2141. doi: 10.1210 / en.2011-2099
30. Gaidhu M.P., Fediuc S., Ceddia R.B. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside-induced AMP-activated protein kinase phosphorylation inhibits basal and insulin-stimulated glucose uptake, lipid synthesis, and fatty acid oxidation in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281 (36): 25956–25964. doi:10.1074/jbc.m602992200
31. Fischer M., Timper K., Radimerski T., Dembinski K., Frey D.M., Zulewski H., Keller U., Müller B., Christ-Crain M., Grisouard J. Metformin induces glucose uptake in human preadipocyte-derived adipocytes from various fat depots. *Diabetes Obes. Metab.*, 2010; 12: 356–359. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01169.x
32. Karise I., Bargut T.C., del Sol M., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 111: 1156–1165. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.021
33. Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte É.E. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2018; 9: 447. doi: 10.3389/fendo.2018.00447
34. Yuan T., Li J., Zhao W.G., Sun W., Liu S.N., Liu Q., Fu Y., Shen Z.F. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2019; 11: 96. doi: 10.1186/s13098-019-0490-2
35. Izquierdo A.G., Crujeiras A.B., Casanueva F.F., Carreira M.C. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*, 2019; 11 (11): 2704. doi: 10.3390/nu11112704
36. Saad M.I., Kamel M.A., Hanafi M.Y. Modulation of Adipocytokines Production and Serum NEFA Level by Metformin, Glimepiride, and Sitagliptin in HFD/STZ Diabetic Rats. *Biochem. Res. Int.*, 2015; 2015: 138134. doi: 10.1155/2015/138134
37. Mueller W.M., Stanhope K.L., Gregoire F., Evans J.L., Havel P.J. Effects of Metformin and Vanadium on Leptin Secretion from Cultured Rat Adipocytes. *Obesity Research.*, 2000; 8 (7): 530–539. doi: 10.1038/oby.2000.66
38. Kim Y.W., Kim J.Y., Park Y.H., Park S.Y., Won K.C., Choi K.H., Huh J.Y., Moon K.H. Metformin Restores Leptin Sensitivity in High-Fat-Fed Obese Rats With Leptin Resistance. *Diabetes*, 2006; 55 (3): 716–724. doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0917
39. Aubert G., Mansuy V., Voirol M.J., Pellerin L., Pralong F.P. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*, 2011; 60 (3): 327–334. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.007
40. Glueck C.J., Fontaine R.N., Wang P., Subbiah M.T., Weber K., Illig E., Streicher P., Sieve-Smith L., Tracy T.M., Lang J.E., McCullough P. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism*, 2001; 50 (7): 856–861. doi: 10.1053/meta.2001.24192
41. Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Toschek B., Sopke S., Kern W., Born J., Fehm H.L., Peters A. Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. *Metabolism*, 2002; 51 (4): 531–536. doi: 10.1053/meta.2002.31332
42. Adeniji A.A., Essah P.A., Nestler J.E., Cheang K.I. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2016; 25 (6): 638–645. doi: 10.1089/jwh.2015.5418
43. Ida S., Murata K., Kaneko R. Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes*, 2017; 9 (5): 526–535. doi: 10.1111/1753-0407.12445
44. Klein J., Westphal S., Kraus D., Meier B., Perwitz N., Ott V., Fasshauer M., Klein H.H. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J. Endocrinol.*, 2004; 183: 299–307. doi: 10.1677/joe.1.05646
45. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114 (12): 1752–1761. doi: 10.1172/jci21625
46. Liu W., Zhou X., Li Y., Zhang S., Cai X., Zhang R., Gong S., Han X., Ji L. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Medicine*, 2020; 99 (6): e19052. doi: 10.1097/MD.00000000000019052
47. Tarkun I., Dikmen E., Cetinarlan B., Cantürk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010; 21 (4): 272–277. doi: 10.1684/ecn.2010.0217
48. Sofer E., Boaz M., Matas Z., Mashavi M., Shargorodsky M. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*, 2011; 60 (9): 1278–1284. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.011
49. Duan X., Zhou M., Zhou G., Zhu Q., Li W. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2021; 267: 61–67. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.022
50. Mather K.J., Funahashi T., Matsuzawa Y., Edelstein S., Bray G.A., Kahn S.E., Crandall J., Marcovina S., Goldstein B., Goldberg R. Adiponectin, Change in Adiponectin, and Progression to Diabetes

- in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2008; 57 (4): 980–986. doi: 10.2337/db07-1419
51. Fujita H., Fujishima H., Koshimura J., Hosoba M., Yoshioka N., Shimotomai T., Morii T., Narita T., Kakei M., Ito S. Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endocr. J.*, 2005; 52 (4): 427–433. doi: 10.1507/endocrj.52.427
 52. Huypens P., Quartier E., Pipeleers D., van de Casseele M. Metformin reduces adiponectin protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 518 (2-3): 90–95. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.06.016
 53. Almabrouk T.A.M., Ugusman A.B., Katwan O.J., Salt I.P., Kennedy S. Deletion of AMPK α 1 attenuates the anticontractile effect of perivascular adipose tissue (PVAT) and reduces adiponectin release. *Br. J. Pharmacol.*, 2016; 174 (20): 3398–3410. doi: 10.1111/bph.13633
 54. Zulian A., Canello R., Girola A., Gilardini L., Alberti L., Croci M., Micheletto G., Danelli P., In-vitti C. *In vitro* and *in vivo* Effects of Metformin on Human Adipose Tissue Adiponectin. *Obes. Facts.*, 2011; 4 (1): 27–33. doi: 10.1159/000324582
 55. Metais C., Forcheron F., Abdallah P., Basset A., Carmine P.D., Bricca G., Beylota M. Adiponectin receptors: expression in Zucker diabetic rats and effects of fenofibrate and metformin. *Metabolism*, 2008; 57 (7): 946–953. doi: 10.1016/j.metabol.2008.02.010
 56. Schmid P.M., Resch M., Schach C., Birner C., Riegger G.A., Luchner A., Endemann D.H. Antidiabetic treatment restores adiponectin serum levels and APPL1 expression, but does not improve adiponectin-induced vasodilation and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 46. doi: 10.1186/1475-2840-12-46
 57. Jamaluddin M.S., Weakley S.W., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 165 (3): 622–632. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x
 58. Fujita H., Fujishima H., Morii T., Koshimura J., Narita T., Kakei M., Ito S. Effect of metformin on adipose tissue resistin expression in db/db mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 298 (3): 345–349. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02464-6
 59. Santo L., Teras L.R., Giles G.G., Weinstein S.J., Albanes D., Wang Y., Pfeiffer R.M., Lan Q., Rothman N., Birmann B.M., Colditz G.A., Pollak M.N., Purdue M.P., Hofmann J.N. Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br. J. Cancer.*, 2017; 117 (8): 1241–1245. doi: 10.1038/bjc.2017.282
 60. Gómez-Díaz R.A., Talavera J.O., Pool E.C., Ortiz-Navarrete F.V., Solórzano-Santos F., Mondragón-González R., Valladares-Salgado A., Cruz M., Aguilar-Salinas C.A., Wachter N.H. Metformin decreases plasma resistin concentrations in pediatric patients with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism*, 2012; 61 (9): 1247–1255. doi: 10.1016/j.metabol.2012.02.003
 61. Abdalla I.M.M. Ghrelin – Physiological Functions and Regulation. *Eur. Endocrinol.*, 2015; 11 (2): 90–95. doi: 10.17925/EE.2015.11.02.90
 62. Serrenho D., Santos S.D., Carvalho A.L. The Role of Ghrelin in Regulating Synaptic Function and Plasticity of Feeding-Associated Circuits. *Front. Cell. Neurosci.*, 2019; 13: 205. doi: 10.3389/fncel.2019.00205
 63. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., Andrews Z.B., Anker S.D., Argente J., Batterham R.L., Benoit S.C., Bowers C.Y., Broglio F., Casanueva F.F., D'Alessio D., Depoortere I., Geliebter A., Ghigo E., Cole P.A., Cowley M., Cummings D.E., Dagher A., Diano S., Dickson S.L., Diéguez C., Granata R., Grill H.J., Grove K., Habegger K.M., Heppner K., Heiman M.L., Holsen L., Holst B., Inui A., Jansson J.O., Kirchner H., Korbonits M., Laferrère B., LeRoux C.W., Lopez M., Morin S., Nakazato M., Nass R., Perez-Tilve D., Pfluger P.T., Schwartz T.W., Seeley R.J., Sleeman M., Sun Y., Sussel L., Tong J., Thorner M.O., van der Lely A.J., van der Ploeg L.H., Zigman J.M., Kojima M., Kangawa K., Smith R.G., Horvath T., Tschöp M.H. Ghrelin. *Molecular. Metabolism*, 2015; 4 (6): 437–460. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
 64. Doogue M.P., Begg E.J., Moore M.P., Lunt H., Pemberton C.J., Zhang M. Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2009; 68 (6): 875–882. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03372.x
 65. Schöfl C., Horn R., Schill T., Hans W., Schlösser H.W., Müller M.J., Brabant C. Circulating Ghrelin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87 (10): 4607–4610. doi: 10.1210/jc.2002-020505
 66. English P.J., Ashcroft A., Patterson M., Dovey T.M., Halford J.C.G., Harrison J., Eccleston D., Bloom S.R., Ghate M.A., Wilding J.P.H. Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2006; 23: 299–303. doi: 10.1002/dmrr.681
 67. Kusaka I., Nagasaka S., Horie H., Ishibashi S. Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008; 10: 1039–1046. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00857.x

Сведения об авторах:

Ольга Викторовна Груздева, д-р мед. наук, доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза ОЭМ, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Евгения Евгеньевна Бычкова, лаборант-исследователь, лаборатория исследований гомеостаза ОЭМ, Кемерово, Россия, 8-923-472-18-72, ORCID: 0000-0002-0500-2449, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Юлия Александровна Дылева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6890-3287, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Gruzdeva, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Evgeniya E. Bychkova, research assistant, laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-0500-2449, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Julia A. Dyleva, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory for homeostasis research, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6890-3287, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Статья поступила 17.05.2022

После доработки 02.07.2022

Принята к печати 12.08.2022

Received 17.05.2022

Revision received 02.07.2022

Accepted 12.08.2022



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

МАТЕРИАЛЫ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-247-247

Возможности контроля антитромботической терапии
с помощью системы телемониторингаВ.В. Агапов¹, Ю.Ю. Кудряшов², И.В. Грайфер¹, Н.И. Дихт³,
Г.Н. Знаменщикова³, В.В. Самитин¹¹ ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Саратов, Россия² НПО «Волготех», г. Саратов, Россия³ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», г. Саратов, Россия

Цель. Оценить влияние дистанционного мониторинга с помощью компьютерной телемониторинговой системы на стабильность эффекта антитромботической терапии и клинические исходы у пациентов с впервые назначенным приемом варфарина.

Материал и методы. Пациенты, которым в период с июня 2021 г. по январь 2022 г. впервые назначалась терапия варфарином в условиях стационара, после терапевтического обучения относительно антитромботической терапии и подписания информированного согласия рандомизировались в группу традиционного наблюдения или телемониторинга. Традиционное наблюдение в поликлиническом отделении ГУЗ «ОККД» включало плановые визиты для контроля МНО (международного нормализованного отношения) и консультации кардиолога. В качестве системы телемониторинга был использован программный модуль РеаПроф (разработан НПО «Волготех» при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-07-00293 А), используемый со стационарного компьютера или смартфона пациента и обеспечивающий взаимодействие с наблюдающим врачом, рассылку информационных памяток для пациентов, возможность проверки лекарственных взаимодействий, отслеживание истории врачебных назначений, а также предлагающий пациентам краткие стандартизированные опросники относительно факторов, влияющих на антитромботическую терапию. Контроль МНО осуществлялся аналогично группе традиционного наблюдения. Минимальная длительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты. В исследование было включено 58 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1; средний возраст участников составил

63 [59; 65] лет; основными показаниями к назначению варфарина были протезирование клапанов и фибрилляция предсердий; группы наблюдения не различались по половому составу. Для 83 % пациентов целевой диапазон МНО составлял 2,0–3,0. Частота контроля МНО не различалась в обеих группах, среднее значение составило 1,2 определения в месяц. Все пациенты закончили наблюдение; не было зафиксировано серьезных событий, связанных с кровотечениями или тромбозами.

Количество значений МНО, находящихся в целевом диапазоне, составило 57,0 % в группе телемониторинга и 49,6 % в группе традиционного наблюдения ($p = 0,0052$). Среднее время, проведенное пациентом в целевом терапевтическом диапазоне значений МНО, определяемое по методике Rosendaal (реализация алгоритма расчета – Healthscare System Solutions), было больше в группе телемониторинга (54,6 [48; 60] %), чем в группе традиционного наблюдения (42,4 [39; 46] %) ($p = 0,01$). Количество пациентов, имевших хотя бы одно отклонение от целевого диапазона МНО, составило 100 % в группе традиционного наблюдения и 82 % в группе телемониторинга, $p < 0,001$.

Заключение. Настоящее исследование подтверждает эффективность телемониторингового программного модуля РеаПроф в наблюдении за пациентами после назначения терапии варфарином: повышение вероятности достижения целевого уровня МНО, увеличение времени, проводимого пациентом в целевом терапевтическом диапазоне МНО. Для уточнения эффектов телемониторинга антитромботической терапии по отношению к твердым конечным точкам необходимо более длительное наблюдение.

Клинические маркеры сердечной недостаточности и рак молочной железы; побочные действия химиотерапии

З.Х. Алиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз,
г. Ташкент, Узбекистан

Клиническое значение коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака молочной железы трудно переоценить. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 1 из 3,3 случая смерти у больных, страдающих раком молочной железы (РМЖ), связан с ССЗ, и только 1 из 31,5 – непосредственно с РМЖ. Абсолютный риск смерти от ССЗ у женщин с РМЖ составляет от 1,6 до 10,4 %.

Вместе с тем в современной литературе представлено недостаточное количество клинических исследований, изучающих структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка на фоне терапии доксорубицином.

Цель. Изучить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений и других побочных действий химиотерапии по схеме АС (доксорубин 60–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день) у больных РМЖ.

Материал и методы. Обследованы 27 больных РМЖ после проведенного хирургического лечения. Все пациентки получали как неоадьювантную, так и адьювантную химиотерапию (ХТ). Последняя проводилась по схеме АС (доксорубин 60–100 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день).

Общеклинические обследования включали в себя лабораторные анализы крови, физикальный осмотр с вычислением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) и подсчетом баллов по шкале ШОКС с определением функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем измерения длины пройденной дистанции (ДПД, м) по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Инструментальные исследования включали в себя снятие и расшифровку ЭКГ в 12 стандартных отведениях, анализ нарушений ритма сердца (НРС) проводился по данным холтеровского мониторирования (ХМЭКГ) и ЭхоКГ.

Данные описаны как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD) для интервала и количество (%) для категориальных переменных. Мы использовали точный критерий Фишера для категориальных переменных, критерий Стьюдента – для числовых переменных. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым результатом.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от количества курсов ХТ были выделены три группы: 1 – 10 больных с курсами ХТ от 2 до 4 (медиана $2,9 \pm 1,0$); 2 – 9 больных с курсами ХТ от 5 до 9 (медиана $7,6 \pm 1,2$) и 3 – 8 больных с курсами ХТ от 10 до 20 (медиана $13,7 \pm 3,2$).

Пациентки группы 3 оказались на 2,5 и 4,2 года ($p > 0,05$) моложе, чем женщины групп 1 и 2 (таблица). Кроме того, женщины группы 3 по референсным значениям ИМТ оказались «стройнее»: количество лиц с ИМТ > 30 кг/м² в группе 3 было наименьшим – 37,5 %, что на 22,5 и 6,9 % меньше, чем в группах 1 и 2 соответственно. В общей сложности, из всей обследуемой выборки 13 (48,1 %) женщин характеризовались повышенным уровнем ИМТ (см. таблицу).

Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что увеличение массы тела связано с повышением риска развития РМЖ на 11 % на каждые 5 кг у женщин в постменопаузе, не принимающих заместительную гормональную терапию. В нашей работе выявлено, что почти половина обследованных имели повышенный ИМТ. Повышенная масса тела, как показывают современные литературные данные, является фактором риска развития не только ССЗ, но и РМЖ. Это объясняется тем, что в постменопаузе продукция гормонов в яичниках уменьшается, активируется внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани и печени, что при избыточности активности и количества адипоцитов приводит к гиперэстрогении.

Наличие АГ различной степени выраженности отмечалось, в общей сложности, у 8 (29,6 %) пациенток, из которых 62,5 % были из группы 1, 25,0 % – из группы 2, 12,5 % – из группы 3, т.е. женщины с меньшим количеством курсов ХТ характеризовались более выраженной АГ. Так, у лиц группы 1 референсные значения САД на 16,2 и 22,7 мм рт. ст. превышали показатели САД пациенток групп 2 и 3 соответственно, ДАД – на 6,8 и 10,2 мм рт. ст. соответственно (см. таблицу). ЧСС > 90 уд/мин отмечалась у 9 (33,3 %) обследованных, из которых 22,2, 44,4 и 33,4 % (от общей численности больных с повышенной ЧСС) были из групп 1, 2 и 3 соответственно. При этом средняя ЧСС у

Сравнительная общеклиническая характеристика больных в зависимости от количества курсов ХТ

Признак	Группа 1 (n = 10)	Группа 2 (n = 9)	p_1	Группа 3 (n = 8)	p_2
Возраст, лет	59,3 ± 10,1	61,0 ± 9,2	0,707	56,8 ± 10,5	0,615
Количество курсов ХТ	2,9 ± 1,0	7,6 ± 1,2	0,000	13,7 ± 3,2	0,000
dD, мг/м ²	78,0 ± 19,9	70,0 ± 18,5	0,378	80,0 ± 21,4	0,840
Количество курсов ЛТ	0	21,2 ± 7,5	–	24,0 ± 4,1	–
ИМТ, кг/м ²	32,0 ± 6,7	30,7 ± 7,2	0,689	29,7 ± 3,3	0,359
Количество лиц с ИМТ > 30 кг/м ² , n (%)	6 (60,0)	4 (44,4)	0,827	3 (37,5)	0,625
САД, мм рт. ст.	144,0 ± 23,7	127,8 ± 15,6	0,100	121,3 ± 14,6	0,031
ДАД, мм рт. ст.	89,0 ± 8,8	82,2 ± 8,3	0,102	78,8 ± 12,5	0,059
Количество лиц с наличием АГ, n (%)	5 (50,0)	2 (22,2)	0,427	1 (12,5)	0,240
ЧСС, уд/мин	87,8 ± 17,1	86,7 ± 15,0	0,584	91,8 ± 21,8	0,665
ЧСС > 90 уд/мин, n (%)	2 (20,0)	4 (44,4)	0,515	3 (37,5)	0,769
QRS, мс	0,94 ± 0,13	0,91 ± 0,11	0,596	0,94 ± 0,09	1,000
QT, мс	3,40 ± 0,23	3,43 ± 0,23	0,750	3,31 ± 0,27	0,456
ДПД по ТШХ, м	237,8 ± 90,6	223,7 ± 63,5	0,703	218,4 ± 62,3	0,614
ШОКС, баллы	6,8 ± 0,9	7,2 ± 1,5	0,485	7,5 ± 1,1	0,156
ФК ХСН по NYHA	2,75 ± 0,46	2,80 ± 0,42	0,505	2,89 ± 0,33	0,450
НРС по ХМЭКГ, n (%)	0	0	–	2 (25,0)	0,356
ЖЭ, n (%)	0	0	–	1 (12,5)	0,908
НЖЭ, n (%)	0	0	–	1 (12,5)	0,908

Примечание. dD – доза доксорубицина; ЛТ – лучевая терапия; САД систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; p_1 – достоверность различий между группами 1 и 2; p_2 – достоверность различий между группами 1 и 3.

лиц группы 3 была на 4,0 и 5,1 уд/мин больше, чем в группах 1 и 2 соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что именно у больных группы 3, помимо тенденции к тахикардии, были выявлены НРС (по данным ХМЭКГ): у одной больной имела место желудочковая (общее количество ЖЭ – 49 за 20 ч 18 мин записи) и еще у одной больной – наджелудочковая экстрасистолия (общее количество НЖЭ – 2400 за 21 ч 27 мин). Оценка уровня толерантности к физической нагрузке показала, что женщины группы 3 характеризовались меньшей ДПД (на 19,4 м – по сравнению с группой 1 и на 5,3 м – по сравнению с группой 2) и большим количеством баллов по ШОКС (на 0,7 и 0,3 балла соответственно по сравнению с группами 1 и 2).

Одновременно с ростом распространенности ряда онкологических заболеваний отмечается общая для многих стран тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов. Для больных с РМЖ прирост выживаемости составил 8,1 %. Увеличение выживаемости и продолжительности жизни пациенток, безусловно,

в первую очередь связано с выявлением заболевания на ранних стадиях вследствие широкого внедрения скрининговых программ, а также с повышением эффективности комплексной терапии. В связи с этим обоснованно возрастает настороженность в отношении повышения среди выживших пациенток заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, что может быть следствием как побочных эффектов терапии, так и ускорения развития ССЗ. В нашем исследовании 29,6 % пациенток имели АГ различной степени выраженности и 7,4 % имели НРС.

Заключение. Таким образом, женщины с РМЖ, по мере увеличения количества принятых курсов ХТ, несмотря на сравнительно молодой возраст характеризовались более выраженной тенденцией к тахикардии, формированием НРС и снижением толерантности к физической нагрузке, что приводит к формированию ХСН. Однако здесь необходимо учитывать токсическое влияние самой ХТ на организм со всеми вытекающими последствиями, что требует дальнейшего более углубленного изучения.

Оценка сердечно-сосудистого возраста у медицинских работников

Т.В. Гома, К.С. Болдырева

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Иркутск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) не первое десятилетие являются лидирующими причинами смертности населения по всему миру [1, 2]. Особенностью данной неинфекционной пандемии является ее развитие на фоне значительных успехов в диагностике и лечении заболеваний. В связи с этим лидирующее значение имеет, прежде всего, профилактика ССЗ. Идентифицированы важные факторы риска, однако известно, что часто они сочетаются и потенцируют влияние друг друга на риск развития ССЗ и их осложнений. Введено понятие сердечно-сосудистого риска (ССР). Для оценки ССР принято использовать шкалу SCORE, которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений, выраженный в процентах [1]. В 2021 г. опубликованы Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, где шкала SCORE была модифицирована [2]. Однако доказано, что рассчитанные в процентах риски плохо воспринимаются пациентами. Это приводит к недооценке тяжести своего состояния и снижению приверженности больного выполнять рекомендации врача [3]. Одним из основных факторов риска ССЗ является не столько возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы [4]. Поиск более доступных методов оценки поражения сердечно-сосудистой системы и сосудистого старения привел к внедрению показателя «сосудистый возраст». Под «сосудистым возрастом» понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем ССР, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [3]. Абстрактная величина риска трансформируется в понятный каждому пациенту параметр, что позволяет значительно увеличить приверженность больного к выполнению врачебных рекомендаций. Немаловажным достоинством является возможность снизить показатель сосудистого возраста по мере успешной коррекции факторов риска. Существуют различные методы оценки сосудистого возраста, в том числе на основании оценки вязко-эластических свойств артерий (определение жесткости сосудистой стенки и основных характеристик пульсовой волны) [4]. Медицинские работники достаточно часто сталкиваются с пациентами с поражением сер-

дечно-сосудистой системы и хорошо осведомлены о необходимости профилактики неинфекционных заболеваний, однако известны данные о высокой распространенности факторов риска ССЗ в данной группе. Возможно, это связано с большой нагрузкой и напряженностью работы, личностными особенностями [5, 6]. Отмечаются недостаточный контроль факторов риска и необходимость проведения активной профилактической работы у медицинского персонала [7]. Известно, что одной из действенных мер повышения приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций является демонстрация их эффективности, в том числе и на личном примере.

Цель. Оценить сосудистый возраст у медицинских работников (врачей и медсестер), которые отмечали, что ежедневно в своей практике сталкиваются с пациентами высокого и очень высокого ССР.

Материал и методы. В исследование включены 26 медицинских работников женского пола (врачи, медсестры) в возрасте от 24 до 85 лет (51,0 [35,0; 62,0] года). Все обследуемые утверждали, что ежедневно дают рекомендации пациентам высокого и очень высокого ССР относительно мер кардиоваскулярной профилактики. Сосудистый возраст оценивался с помощью аппарата BPLab-Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Используя данные роста и массы тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Оценивали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее артериальное давление (СрАД), пульсовое артериальное давление (ПАД, разность между САД и ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Исследовали следующие показатели жесткости сосудов: скорость распространения пульсовой волны (PWVao), индекс отражения (аугментации) прироста пульсовой волны (AIx). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q25; Q75]) в соответствии с их распределением, оцениваемым с помощью критерия Шапиро – Уилка. Зависимые переменные сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения количественных величин в не-

Сосудистый возраст и некоторые параметры сосудистой жесткости у медицинских работников с нормальным и повышенным артериальным давлением

Показатель	Группа 1, n = 14	Группа 2, n = 12	p
Сосудистый «возраст», лет	44,6 [31,0; 61,0]	62,5 [50,5; 77,0]	0,03
ПАД, мм рт. ст.	39,6 [30,0; 49,0]	62,1 [54,0; 71,5]	0,001
PWV _{ao} , м/с	11,5 [10,8; 12,6]	12,1 [11,0; 13,6]	>0,05
AIx, %, приведенное к ЧСС = 75 уд/мин	-28,6 [-43,0; -6,0]	-1,25 [-13,5; 7,0]	0,006

зависимых группах применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Сосудистый возраст у медицинских работников составил 53,0 [34,0; 66,0] года и был достоверно больше паспортного (51,0 [35,0; 62,0] года, $p = 0,009$). ИМТ равнялся 24,9 [23,4; 27,4] кг/м². 14 (53,9 %) обследованных имели нормальную массу тела, 11 (42,3 %) – избыточный вес и 1 (3,8 %) – ожирение 1-й степени. САД составило 126,5 [112,0; 150,0] мм рт. ст., ДАД – 81,0 [77,0; 89,0] мм рт. ст., СрАД – 97,0 [86,0; 107,0] мм рт. ст., ЧСС – 76,0 [68,0; 83,0] мм рт. ст. У 12 обследованных (46,2 %) уровень АД был выше нормы. ПАД было выше нормы (до 45 мм рт. ст.) – 49,0 [34,0; 62,0] мм рт. ст., оно увеличивалось с возрастом ($r = 0,58$; $p = 0,002$). С ростом величины ПАД увеличивается риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт). При корреляционном анализе обнаружены положительные связи между сосудистым возрастом и САД ($r = 0,62$; $p = 0,001$), СрАД ($r = 0,71$; $p < 0,001$), ПАД ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и отрицательные с ЧСС ($r = -0,39$; $p = 0,04$).

PWV_{ao} – «золотой» стандарт определения ригидности крупных сосудов, чем она больше, тем жестче сосуд (норма менее 10 м/с). В исследуемой группе PWV_{ao} была высокой и составила 11,4 [11,0; 13,3] м/с. AIx – это соотношение этих двух величин пульсовой волны (прямой и отраженной), умноженное на 100 %. В норме его значение отрицательное (от -30 до -10 %). В исследуемой группе AIx, приведенный к ЧСС = 75 уд./мин, составил -10,5 [-38,0; -1,0] %.

Далее все обследуемые медицинские работники были разделены на две группы. Группу 1 составили 14 женщин (53,8 %) с нормальным (САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст.), группу 2 – 12 (46,2 %) с повышенным АД. Группы не отличались между собой по возрасту, ИМТ и ЧСС ($p > 0,05$). Сосудистый возраст пациентов группы 2 был значительно больше. Показатель PWV_{ao} у них был несколько выше, однако различия стати-

стически не достоверны. AIx, приведенный к ЧСС = 75 уд/мин, обследуемых группы 1 был в норме, а в группе с АД – значительно увеличенным (таблица).

Заключение. При обследовании медицинских работников (врачей и медсестер), которые отмечали, что ежедневно в своей практике сталкиваются с пациентами высокого и очень высокого ССР, выявлено, что сосудистый возраст у них превышал паспортный. Также обнаружен повышенный уровень пульсового артериального давления, напрямую связанный с возрастом обследуемых женщин, увеличение показателей скорости распространения пульсовой волны и пограничное значение индекса отражения (аугментации, индекс прироста пульсовой волны). При сравнении групп медицинских работников с нормальным и повышенным артериальным давлением, не отличающихся друг от друга по возрасту, индексу массы тела и ЧСС, выявлено, что у женщин с артериальной гипертензией наблюдались повышенный сосудистый возраст, пульсовое артериальное давление и индекс аугментации сосудов.

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (6): 7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Visseren FL.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Back M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., di Angelantonio E., Franco O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D.R., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglul L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B., Societies E.S.C.N.C., Group E.S.C.S.D. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*, 2017; 23 (2): 160–171. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

4. Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*, 2014; 20 (4): 224–231. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-4-224-231
5. Ткаченко К.Г., Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Арипова Н.Р., Бутусова М.Ю., Курбанова К.Б., Орловская Р.М., Пашкевич Н.В., Пушкарева К.Р., Родина М.В., Шахболатова Д.Т., Кисляк О.А. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у медицинских работников городской многопрофильной больницы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2019; 18 (4): 39–46. doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-39-46
6. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Анализ частоты встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди медицинских работников пожилого возраста. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019; 11 (2): 155–166.
7. Найденова Н.Е., Лобыкина Е.Н. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний у медицинских работников первичного звена здравоохранения Томской области. *Профилактическая медицина*, 2015; 18 (2): 38–42. doi: 10.17116/profmed201518238-42

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-252-252

Оценка коагуляционного гемостаза у мужчин с острым коронарным синдромом моложе 45 лет

Н.С. Горбачева, Н.Г. Веселовская, М.Г. Николаева

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Россия

На сегодняшний день острый инфаркт миокарда (ОИМ) является актуальной проблемой во всем мире. Особенно своевременным представляется изучение различных факторов риска, в частности у мужчин молодого возраста, на которые может влиять медицина с целью предотвращения развития острых сосудистых катастроф, снижения инвалидизации, улучшения качества жизни.

Цель. Изучить факторы коагуляционного гемостаза в момент реализации ОИМ у мужчин до 45 лет.

Материал и методы. В исследование включены 90 мужчин в возрасте < 45 лет ($37,8 \pm 2,5$ года). Выделено две группы сравнения: здоровые добровольцы ($n = 40$) и пациенты с ОИМ ($n = 50$), поступившие в Алтайский краевой кардиологический диспансер. Всем пациентам при поступлении с ОИМ, подтвержденным клинически (ангинозные боли), лабораторно (количественный тест на тропонин), ангиографически (проведение коронароангиографии), проводилось исследование крови на уровень тканевого фактора, ингибитор тканевого фактора, активность XIII фактора свертывания методом иммуноферментного анализа. Такие же лабораторные исследования выполнялись здоровым мужчинам.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов с ОИМ был значимо больше по отношению к здоровым добровольцам уровень тканевого фактора ($M = 356$ и 52 пг/мл соответственно), ингибитора пути тканевого фактора ($2,3$ нМ и $0,99$ нМ соответственно), XIII фактора (159 и 103 % соответственно). При оценке взаимосвязи факторов коагуляционного гемостаза с традиционными ФР ИБС выявлено, что содержание тканевого фактора, ингибитора пути тканевого фактора коррелировало с содержанием липопротеина а ($r = 0,78$; $p = 0,001$), тканевых микровезикул ($r = 0,38$; $p = 0,082$), VIII фактора ($r = 0,71$; $p = 0,015$), ожирением ($r = 0,71$; $p = 0,015$), курением ($r = 0,65$; $p = 0,023$), артериальной гипертонией ($r = 0,47$; $p = 0,057$).

Заключение. Таким образом, установлено, что изучение дисбаланса различных звеньев коагуляционного гемостаза при реализации сердечно-сосудистых катастроф у лиц в возрасте до 45 лет позволит не только получить новые знания о механизмах развития ОИМ при отсутствии соматической патологии, но и выделить прогностически значимые биологические маркеры, позволяющие стратифицировать пациентов в группы риска для проведения своевременной персонифицированной профилактики.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-253-253

Нейротрофический фактор BDNF и хемокин RANTES у пациентов при хирургической реконструкции грудной аорты

А.М. Гусакова, Т.Е. Сулова, Б.Н. Козлов

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
г. Томск, Россия

Хирургическое лечение заболеваний грудного отдела аорты является современной актуальной проблемой в кардиохирургии. Реконструктивная хирургия восходящей аорты представляет собой вмешательство высокого уровня сложности, характеризующееся большой травматичностью, сопровождающееся проведением искусственного кровообращения (ИК), перфузиологической и анестезиологической защиты головного мозга. Известно, что при нейродегенеративных заболеваниях наблюдается повышенная экспрессия нейротрофинов и хемокинов. Однако сведения о сывороточной экспрессии маркеров BDNF и RANTES у пациентов с аневризмой восходящей аорты отсутствуют.

Цель. Изучить динамику и взаимосвязь экспрессии BDNF и RANTES при хирургической реконструкции грудной аорты в условиях ИК и гипотермического циркуляторного ареста с унилатеральной перфузией головного мозга.

Материал и методы. В открытое нерандомизированное проспективное исследование включено 26 пациентов с аневризмой восходящей аорты в возрасте 61,5 [52,0; 68,0] года. Больным выполняли реконструктивные вмешательства в условиях ИК, циркулярного ареста и унилатеральной антеградной перфузии головного моз-

га. До вмешательства (Т1) и через сутки после операции (Т2) мультиплексным методом анализа выполняли количественное определение содержания нейротрофического фактора BDNF и хемокина RANTES в сыворотке крови.

Результаты. Сравнительный анализ не выявил значимых различий в уровнях BDNF и RANTES между этапами наблюдения: BDNF (Т1) = 18,74 [11,01; 27,05], BDNF (Т2) = 16,68 [10,53; 21,62] нг/мл; RANTES (Т1) = 53,41 [33,49; 79,42], RANTES (Т2) = 50,92 [24,87; 68,05] нг/мл. До вмешательства и после операции показаны положительные взаимосвязи между циркулирующими BDNF и RANTES: на этапе Т1 $r = 0,75$; $p < 0,000$; на этапе Т2 $r = 0,65$; $p < 0,000$. BDNF (Т2) продемонстрировал корреляционные связи с длительностью искусственной вентиляции легких ($r = -0,41$; $p < 0,05$).

Заключение. Реконструктивная хирургия восходящей аорты в условиях антеградной перфузии головного мозга и дистальной перфузии не вызывает значимого снижения сывороточного уровня нейротрофического фактора BDNF и хемокина RANTES через сутки после операции. Вероятно, умеренная гипотермия предотвращает повреждение нейронов и не ухудшает неврологический исход.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-253-255

Прогнозирование частоты развития хронической болезни почек после чрескожных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда и острым почечным повреждением

О.В. Демчук, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Острое почечное повреждение является частым сопутствующим состоянием у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [1]. Известно, что пациенты с инфарктом миокарда, особенно с подъемом сегмента ST и нестабильной гемодинамикой, относятся к высокому риску развития острого почечного повреждения (ОПП), даже при отсутствии ранее выявленной хронической болезни почек (ХБП) [2]. Заболеваемость в общей популяции достигает 0,25 %,

что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда, при этом непрерывно растет и остается важной причиной формирования как терминальной почечной недостаточности, так и менее тяжелых стадий ХБП [3]. В настоящее время ведущими методами диагностики и лечения острого коронарного синдрома являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), поэтому важно акцентировать внимание на функцию почек в разные периоды заболевания.

Цель. Оценить частоту развития ХБП после ЧКВ у пациентов с ОИМ и ОПП.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». В исследование включено 193 пациента с ОИМ и выполненными ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет, средний возраст $61,1 \pm 0,9$ года. Пациенты разделены на две группы: первая – 123 пациента с наличием признаков ОПП; вторая – 70 больных, не имеющих признаков ОПП. Оценивались показатели эхокардиографии, данные коронароангиографии в первые сутки госпитализации. При поступлении, на 3-й и 14-й день исследовался уровень креатинина в крови с оценкой функции почек в обеих группах. Определялся уровень СРБ, тропонина I, натрийуретического пептида (NTProBNP) в крови, выраженность микроальбуминурии (МАУ). Через 6 месяцев после выписки проводились повторные осмотры с оценкой уровня креатинина и функции почек. У пациентов с ОПП для определения частоты развития ХБП проводилось построение моделей логистических регрессий. Построением однофакторных моделей выявлены отдельные, наиболее значимые предикторы ХБП. Из исходных многофакторных моделей, включающих коварианты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии.

Результаты. При поступлении по уровню креатинина группы с ОПП и без него не различались ($81,6 \pm 1,6$ и $77,7 \pm 1,5$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,078$). На третий день наблюдался рост уровня креатинина у пациентов группы с ОПП в сравнении с группой без ОПП ($134,2 \pm 3,1$ и $80,5 \pm 1,5$ мкм/л соответственно, $p = 0,000$) со снижением функции почек (СКФ $49,6 \pm 1,4$ и $89 \pm 2,0$ мл/мин/1,73м² соответственно, $p = 0,000$). Перед выпиской у пациентов первой группы сохранялся более высокий, чем во второй, уровень креатинина ($99,8 \pm 2,4$ и $78 \pm 1,5$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,000$) и выявлено более значимое снижение функции почек (СКФ $70,2 \pm 2,0$ и $91,4 \pm 1,8$ мл/мин/1,73м² соответственно, $p = 0,000$). При наблюдении пациентов в течение 6 месяцев после выписки лишь у 17 (13,8 %) пациентов первой группы функция почек оставалась нормальной, тогда как в группе без ОПП дисфункции почек не было у 51 (72,8 %) больного, $p = 0,000$. У значительного количества пациентов группы с ОПП достоверно чаще, чем у лиц второй группы, функция почек была снижена до ХБП

С2 (49 (39,8 %) и 16 (22,8 %) человек соответственно, $p = 0,016$), до ХБП С3а и С3б (34 (27,6 %) и 2 (2,8 %), 19 (15,4 %) и 1 (1,4 %) соответственно, $p = 0,002$). ХБП до С4 развивалась у 4 (3,2 %) пациентов первой группы, во второй группе такого значительного снижения функции не наблюдалось.

В результате проведения однофакторного корреляционного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска, ассоциированные с развитием ХБП у пациентов с ОПП и ОИМ. К таким факторам относится возраст ($p < 0,001$) (увеличение возраста ассоциировано с повышением шансов ХБП в 1,16 раза, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) [1,09; 1,25]), СКФ на третьи сутки от поступления ($p = 0,005$) (уменьшение показателя увеличивает шансы перехода острой дисфункции органа в хроническую, отношение шансов (ОШ) 0,95, 95 % ДИ [0,92; 0,98]). При изучении параметров в динамике выявлены и ассоциации увеличения шансов хронизации процесса при увеличении уровня креатинина при выписке в 1,04 [1,01; 1,07] раза ($p = 0,019$). Снижение СКФ на 14-е сутки увеличивает риск развития ХБП (ОШ 0,96, 95 % ДИ [0,94; 0,99], $p = 0,002$). Также возрастание уровня тропонина I ассоциировано с повышением шансов ХБП в 0,97 [0,94; 0,99] раза, $p = 0,011$). В результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлены наиболее неблагоприятные предикторы развития ХБП – сочетание возраста, содержания тропонина I и систолического артериального давления: увеличение возраста ассоциировано с повышением шансов развития ХБП в 1,18 [1,1; 1,29] раза в течение года после выписки ($p < 0,001$); возрастание концентрации тропонина I в 0,96 [0,92; 1,0] раза ($p = 0,030$), увеличение систолического АД в 1,03 [1,00; 1,07] раза ($p = 0,029$). Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии построена формула многофакторной модели оптимального определения риска развития ХБП:

$$P(\text{ХБП}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)),$$

$$z = -1,113092e+01 + 1,620188e-01 \cdot \text{Возраст} - 4,082006e-02 \cdot \text{тропонин I} + 3,411724e-02 \cdot \text{АД систолическое} - 7,753111e-03 \cdot \text{МАУ} + 8,553826e-04 \cdot \text{NTproBNP на 14-е сутки},$$

где $P(\text{ХБП})$ – вероятность развития ХБП.

Заключение. Таким образом, выявлено, что у пациентов с ОИМ и ОПП чаще, чем в группе без ОПП, развивается стойкая дисфункция почек. На основании проведенного однофакторного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска развития ХБП у группы пациентов с ОПП и ОИМ после

ЧКВ: возраст, СКФ на 3–5-е сутки и при выписке, уровень креатинина при выписке, тропонин I. По данным многофакторного анализа, сочетание возраста, содержания тропонина I и уровня систолического АД являются факторами риска, в большей степени ассоциированными с развитием ХБП у пациентов с ОИМ и ОПП. Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии получена формула для определения вероятности развития ХБП, включающая в себя возраст, уровень тропонина I, систолического АД, МАУ и NTproBNP. Данная формула может использоваться при выписке из стационара для расчета риска развития ХБП у пациентов с ОИМ и ОПП, что позволит отнести их в группу высокого риска и принять меры по профилактике трансформации ОПП в ХБП.

Литература

1. Гаскина А.А., Майсков В.В., Мерай И.А. Распространенность, предикторы развития и исходы контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством. *Кардиология: новости, мнения, обучение*, 2015; (4): 43–52.
2. Azzalini L., Spagnoli V., Ly H.Q. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies. *Can. J. Cardiol.*, 2016; 32 (2): 247–255. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.013
3. Schaubroeck H.A.I., Gevaert S., Bagshaw S.M., Kellum J.A., Hoste E.A.J. Acute cardiorenal syndrome in acute heart failure: focus on renal replacement therapy. *Eur. Heart J.*, 2020; 9 (7): 802–811. doi: 10.1177/2048872620936371

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-255-256

Влияние метаболического синдрома на инфаркт-лимитирующий эффект хронической непрерывной гипоксии у крыс

И.А. Деркачев

*НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
г. Томск, Россия*

Известно, что адаптация к хронической непрерывной гипоксии (ХНГ) повышает толерантность сердца к ишемии-реперфузии, формируя длительный кардиопротекторный эффект. Однако данные о реализации данного эффекта при метаболическом синдроме ограничены.

Цель. Изучить феномен инфаркт-лимитирующего действия ХНГ в условиях индуцированного метаболического синдрома (иМетС).

Материал и методы. Исследование проведено на самках крыс Вистар ($n = 61$) с соблюдением Хельсинкской конвенции по обращению с лабораторными животными и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23 декабря 2020 г.). Животных первой и второй групп содержали в стандартных условиях вивария на стандартной диете со свободным доступом к питьевой воде. Крыс третьей и четвертой групп подвергли воздействию ХНГ в течение трех недель (12 % O_2 , 0,3 % CO_2). Животных второй и четвертой групп содержали в течение 12 недель на высокоуглеводной высокожировой диете (ВУВЖД) с заменой воды на 20%-й раствор фруктозы. За сутки до моделирования коронароокклюзии измеряли давление, проводили глюкозотолерантный тест. Для моделирования коронароокклюзии накладывали лигатуру

на левую коронарную артерию на 45 минут с последующим ее удалением для реперфузии (2 ч). После окончания реперфузии забирали образцы крови, определяли уровень глюкозы, триацилглицеридов, холестерина. Соответствие распределения нормальному закону оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий между группами определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Тьюки или критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна для парных сравнений. За критический уровень значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты. ВУВЖД приводила к значимому увеличению массы тела крыс относительно контрольной группы. Помимо этого, наблюдали накопление брюшного жира, повышение уровня глюкозы и триглицеридов в крови, а также систолического артериального давления (САД). Выявлено нарушение толерантности к глюкозе у животных с иМетС по сравнению с контролем. Не обнаружено значимых различий размера инфаркта у группы с иМетС относительно контроля. Адаптация к ХНГ приводила к гипертрофии правого желудочка по сравнению с группами нормоксического контроля. При моделировании коронароокклюзии-реперфузии размер инфаркта у адаптированных к гипоксии

животных был на 38 % меньше, чем в контрольной группе. В группе крыс, подвергшихся ХНГ на фоне иМетС, наблюдали увеличение массы тела и абдоминального жира, а также гипертрофию правого желудочка сердца. Отмечено повышение САД, диастолического артериального давления, а также уровня глюкозы и триглицеридов. Помимо этого, наблюдалось снижение толерантности к глюкозе относительно группы иМетС. Масса миокарда, левого желудочка и содержание холестерина в сыворотке крови не отличались от значений в контрольной группе. Размер инфаркта у крыс, адаптированных к

ХНГ на фоне иМетС, был на 12 и 24 % меньше, чем у крыс группы с иМетС и контроля соответственно, однако значимых различий обнаружено не было.

Заключение. Кардиопротекторный эффект хронической непрерывной гипоксии не проявляется у крыс с метаболическим синдромом; причиной отсутствия кардиопротекции могут быть нарушения липидного и углеводного обмена.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00048. Автор выражает признательность Л.Н. Маслову и Н.В. Нарыжной.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-256-256

Гендерные особенности углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса

Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

В настоящее время отмечается увеличение количества пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Патогенетические механизмы, выявляемые при СД и атеросклерозе, указывают на взаимосвязь этих процессов. Однако гендерные особенности углеводного и липидного обмена у больных СД и ХСН, в особенности с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ), изучены недостаточно.

Цель. Изучить гендерные особенности углеводного и липидного обмена у больных СД и ХСНунФВ.

Материал и методы. Обследованы 76 больных, 40 мужчин (52,6 %) и 36 женщин (47,4 %) в возрасте от 46 до 73 лет с диагнозом СД и ХСНунФВ (ФВ = 41–49 %), с I и II функциональным классом ХСН по классификации NYHA. Контрольную группу составили 16 человек. Больным проведено биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного (содержания глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина, индекса инсулин-резистентности НОМА-IR) и липидного (содержания общего холестерина, липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, индекса атерогенности) обмена.

Результаты. Исследование углеводного обмена выявило у женщин с СД и ХСНунФВ значимое повышение содержания инсулина в сыворотке крови по сравнению с мужчинами на 18,2 %. Показатель НОМА-IR у женщин был достоверно больше, чем у мужчин, на 24,7 % ($p < 0,05$). В липидном спектре у женщин выявлено значимое повышение содержания ЛПНП в сыворотке крови – на 13,6 % больше по сравнению с мужчинами, а содержание ЛПВП было значимо ниже, чем у мужчин, – на 11,5 % ($p < 0,05$).

Заключение. Особенностью углеводного обмена у женщин с СД и ХСНунФВ является более высокий уровень инсулина и более высокий индекс НОМА-IR по сравнению с мужчинами. В липидном спектре у женщин с СД и ХСНунФВ отмечается более высокий уровень ЛПНП по сравнению с мужчинами, а уровень ЛПВП ниже, чем у мужчин. Выявленные особенности углеводного и липидного обмена могут расцениваться как дополнительный фактор атерогенеза у женщин с СД и ХСНунФВ.

Сложность поражения коронарного русла и перенесенный COVID-19: клиничко-ангиографическая характеристика

М.Ж. Журалиев, Г.А. Нагаева, В.Н. Ли

СП ООО Многопрофильный медицинский центр «EzguNiyat», г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Сравнительный анализ клиничко-ангиографических показателей у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), переболевших COVID-19, в зависимости от количества пораженных венечных артерий.

Материал и методы. Обследованы 79 больных ИБС, переболевших COVID-19. Всем проводились общеклинические обследования и коронароангиография (КАГ) с оценкой показателей: длина поражения – L , мм; диаметр пораженной артерии – d , мм; средний балл по SYNTAX; количественные поражения (N) ствола левой коронарной (СЛКА), передней нисходящей (ПНА), огибающей (ОА) и правой коронарной (ПКА) артерий; среднее количество установленных стентов на одного больного – n , ед. В зависимости от количества пораженных венечных артерий выделены две группы: 1-я группа – 30 больных с однососудистыми и 2-я группа – 49 больных с многососудистыми поражениями.

Результаты. Средний возраст больных 1-й группы $59,5 \pm 8,5$ года, 2-й группы – $63,0 \pm 9,2$ года ($p > 0,05$), т.е. многососудистые поражения чаще наблюдались у лиц категории 60+. Соотношение мужчин и женщин составило 16/14 – в 1-й группе и 27/22 – во 2-й группе (относительный риск (RR) 0,97; 95%-й доверительный интервал (CI) 0,64–1,47), т.е. в 1-й группе численность женщин на 1,8 % была выше, чем во 2-й группе. Соотношение острой и стабильной форм ИБС составило 7/23 в 1-й группе и

13/36 во 2-й группе (RR = 0,88; CI 0,39–1,95), т.е. во 2-й группе число больных с острой формой ИБС было на 3,2 % больше, чем в 1-й группе. Вычисление по SYNTAX показало, что в 1-й группе средний балл составил $11,5 \pm 4,9$, во 2-й группе – $19,5 \pm 6,1$ балла ($p < 0,05$). Поражения СЛКА выявлены только у больных 2-й группы, т.е. с многососудистыми поражениями, составив 12,2 % случаев; поражения ПНА – у 53,3 % в 1-й группе и у 85,7 % – во 2-й группе (RR = 0,62; CI 0,43–0,88); поражения ПКА – у 40,0 % в 1-й группе и у 71,4 % – во 2-й группе (RR = 0,56; CI 0,35–0,90); поражения ОА – у 6,7 % в 1-й группе и у 67,3 % во 2-й группе (RR = 0,12; CI 0,03–0,45). Во 2-й группе пациентов с поражениями двух сосудов было 34,7 %, остальные 65,3 % имели поражения трех и более сосудов. Оценка показателя L в анализируемых группах существенных различий не выявила ($p > 0,05$), d пораженной артерии у больных 2-й группе оказался $3,0 \pm 0,4$ мм, что на 0,2 мм больше, чем в 1-й группе ($p > 0,05$).

Заключение. Пациенты с ИБС с многососудистым поражением коронарного русла и переболевшие COVID-19 характеризовались превалированием лиц категории 60+, меньшей (на 1,8 %) численностью женщин, большей (на 3,2 %) встречаемостью острых форм ИБС, а со стороны КАГ-данных – вовлечением в 12,2 % случаев поражения СЛКА и большим количеством поражений основных венечных артерий.

Перенесенный инфаркт миокарда и его давность в оценке успешности чрескожных вмешательств

М.Ж. Журалиев, Г.А. Нагаева, В.Н. Ли, Х.А. Олимов

СП ООО Многопрофильный медицинский центр «EzguNiyat», г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Сравнительный анализ ангиографических данных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия и давности перенесенного инфаркта миокарда (ПИМ) в анамнезе.

Материал и методы. В исследование включены 274 больных ИБС, как со стабильной стено-

кардией, так и с ПИМ (давностью ≥ 4 недели), средний возраст $60,77 \pm 9,39$ года. Всем проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием. Помимо общепринятых ангиографических данных, оценивали непосредственный клинический и ангиографический успех ЧКВ. В зависимости от ПИМ в анамнезе

выделено две группы – 113 больных с ПИМ и 161 пациент без ПИМ. Из 113 человек с ПИМ у 50 (44,2 %) его наличие установлено по ЭКГ, при этом сами респонденты отрицали наличие ПИМ в анамнезе. Остальные 63 пациента были разделены в зависимости от давности ПИМ: у 35 (31,0 %) человек она составила более 12 мес. ($7,81 \pm 6,66$ года), у 28 (24,8 %) – ≤ 12 мес. ($3,81 \pm 2,34$ мес.).

Результаты. Клинический успех ЧКВ со стентированием среди больных группы ПИМ по ЭКГ составил 94 %; у больных с ПИМ ≤ 1 года – 96,4 % и у респондентов с ПИМ > 1 года – 94,3 %. Ангиографический успех у больных с неизвестной давностью инфаркта миокарда, т.е. в группе ПИМ по ЭКГ, составил 96 %; у респондентов с давностью ПИМ менее 1 года аналогичный показатель составил 100 %, а у лиц с давностью ПИМ более 1 года – 97,1 %.

Таким образом, в целом из всех 274 респондентов у 11 (4,0 %) не удалось полностью нивелировать стенокардию, при этом 6 (2,2 %) больных были из группы с наличием ПИМ и 5 (1,8 %) – из группы без ПИМ. Из 6 больных с ПИМ 3 пациента имели ПИМ по ЭКГ, т.е. без точного срока давности, один больной имел давность ПИМ менее 1 года (10 мес.) и двое – более 1 года (у одного пациента давность ПИМ составила 16 лет, у другого – 5 лет). Наличие хронической окклюзии, как указывалось выше,

выявлено у трех больных, из которых двое были из группы ПИМ по ЭКГ и один – из группы ПИМ > 12 мес.

У респондентов без ПИМ удалось провести 100%-ю реканализацию коронарного русла, т.е. у них был достигнут 100%-й ангиографический успех, при этом у 5 (1,8 % от всех 274 больных, или 3,1 % от 161 больного без ПИМ) пациентов сохранялись признаки стенокардии, хотя и менее выраженного характера, что в итоге составило 96,9 % клинического успеха.

При проведении корреляционного анализа между давностью ПИМ и успешностью процедуры ЧКВ выявлено наличие обратной корреляционной зависимости, не достигавшей, однако, уровня достоверности ($r = -0,009$; $p = 0,921$).

Заключение. У пациентов без ПИМ ангиографический успех ЧКВ со стентированием составил 100 % случаев, клинический – 96,9 %, у пациентов с ПИМ – 97,3 и 94,7 % соответственно. Из шести больных с ПИМ, у которых не удалось нивелировать признаки стенокардии, три пациента имели ПИМ по ЭКГ, один больной имел давность ПИМ менее 1 года и двое больных имели давность ПИМ более 1 года. Из этих же шести респондентов у трех (2 – из группы ПИМ по ЭКГ и 1 – из группы ПИМ > 12 мес.) не удалось реканализовать стенозированные участки КА, ввиду наличия хронической окклюзии им было проведено аортокоронарное шунтирование.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-258-259

Результаты лечения пациентов с инфекцией сосудистых протезов – двадцатилетний одноцентровой опыт

И.А. Карасов¹, В.А. Самарцев^{1,2}, А.Ю. Опарин², Е.В. Круглов², Ю.А. Колесникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

² ГАУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

Цель. Оценить одноцентровые результаты лечения пациентов с парапротезной инфекцией.

Материал и методы. Выполнено одноцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование. Изучались истории болезни пациентов, получавших лечение на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии ГАУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4 (ГКБ № 4) г. Перми с января 1998 г. по май 2021 г. Критериями включения в исследование было наличие признаков парапротезной инфекции после имплантации искусственного графта (наличие свища, абсцесса в области имплантации, положительные результаты бактериологи-

ческого исследования). Критерием исключения являлось наличие инфекции ложа аутовенозного шунта.

Результаты. В итоговую группу исследования вошли 95 человек. Средний возраст составил 63,3 года (от 43 лет до 81 года), медиана возраста – 63 года, мода – 59 лет. Распределение по полу было следующим: 11 женщин (11,6 %), 84 мужчины (88,4 %). В среднем на каждого пациента с инфекцией сосудистых протезов приходилось по четыре госпитализации только в отделение сердечно-сосудистой хирургии ГКБ № 4 (от 1 до 15 госпитализаций), госпитализации в другие отделения клиники и другие ле-

чебно-профилактические учреждения не учитывались. В 46 случаях имплантированные ранее протезы были изготовлены из дакрона (48,4 %), в 32 – из политетрафторэтилена (33,7 %), в двух случаях наблюдалась комбинация материалов (2,1 %), еще в 15 (15,8 %) материал трансплантата установить не удалось. Тридцать пациентов (31,58 %) ранее перенесли бифуркационное аорто-бедренное шунтирование, 27 – бедренно-подколенное аллопротезирование (28,42 %), у 13 – подвздошно-бедренное шунтирование (12,63 %), у 6 (6,32 %) – аортобедренное протезирование. В 15 случаях (15,79 %) наблюдались различные комбинации аллопротезирования. У четырех пациентов (4,21 %) ранее были выполнены бедренно-берцовые аллошунтирования, у одного (1,2 %) – линейное протезирование аорты, одному больному (1,2 %) был имплантирован протез для гемодиализа.

При поступлении у 62 пациентов (65,2 %) отмечались наружные свищи, в 8 (13 %) случаях помимо свища наблюдался абсцесс паховой области, в одном (1,6 %) случае – флегмона бедра. Примечательно, что у 93 пациентов в исследуемой группе (98 %) при первичной реконструкции артериального русла с использованием протезов использовался паховый доступ. У 40 из них (43 %) в послеоперационном периоде отмечалась лимфоррея из ран. В 9 из 95 (9,5 %) случаях наблюдалось аррозивное кровотечение из области послеоперационных ран, в двух (2,1 %) случаях – желудочно-кишечные кровотечения. В пяти случаях (5,3 %) отмечался тромбоз протеза, в шести (6,3 %) – аневризмы анастомозов. Бактериологическое исследование раневого отделяемого и парапротезной жидкости выполнено в 42 случаях (44,2 %), в 18 случаях (42,9 %) рост не выявлен, что, возможно, связано с погрешностями в взятии материала для посева и его хранения, поскольку по протоколу оперативных вмешательств в обсуждаемых случаях имелся сливкообразный гной. В 10 случаях из 18 высевался *St. aureus* (55,5 %), по три случая приходится на *St. epidermidis*, *K. pneumonia*, *Acinetobacterbaumanni*, *E. coli*. В одном случае обнаружены *St. cohi*, *St. pyogenes* и *St. pseudomonasaeruginosa*.

87 пациентов из 95 (91,58 %) были подвергнуты оперативному лечению. В 28 случаях

(29,47 %) выполнено полное удаление сосудистого трансплантата без реваскуляризации, в 14 (14,74 %) – репротезирование аутовенозным шунтом. У 8 пациентов (8,42 %) после эксплантации протезов выполнялось экстраанатомическое аллопротезирование – бедренно-бедренное в шести случаях и подмышечно-бедренное в двух случаях, в одном из которых применялось билатеральное протезирование. Замена инфицированного протеза гомотрансплантатом артерии производилось в трех случаях (3,16 %). Частичное удаление протеза использовано в 8 случаях (8,42 %). В 5 случаях (5,25 %) выполнялась реконструкция анастомозов без удаления протезов, в 9 (9,47 %) – иссечение свища с дренированием ложа протеза. Тромбэктомия из протеза выполнена в одном случае (1,2 %). В 11 случаях (11,58 %) тотальное снятие протеза сопровождалось одномоментной ампутацией бедра.

В качестве антибиотикотерапии наиболее часто применялись сочетания цефазолина и цефтриаксона с амикацином или же гентамицином (в сумме 46 случаев – 48,42 %), в 7 случаях применялся ванкомицин (7,37 %), в 6 – меропенем (6,32 %).

Общая летальность составила 28 % (27 случаев из 95). У 16 из 63 (25,4 %) выживших после удаления протезов вследствие критической ишемии конечности выполнена ампутация бедра, в 2 случаях (3,2 %) – обоих бедер. У 3 пациентов из 16 (18,7 %) также выполнялись реампутации. У 14 больных (14,74 %) отмечалось нагноение послеоперационных ран, в 6 случаях (6,32 %) сохранялся наружный свищ. Лимфоррея из ран пахового доступа наблюдалась в 8 случаях (8,42 %). Аневризмы анастомозов были диагностированы у 2 (2,1 %) прооперированных пациентов. Кровотечение из области реконструкции наблюдалось в 6 случаях (6,32 %). Острый инфаркт миокарда диагностирован у 6 пациентов (6,32 %), еще в 2 (2,1 %) случаях обнаруживалась тромбоэмболия легочной артерии.

Закключение. Парапротезная инфекция по-прежнему сопровождается крайне высокой летальностью и инвалидизацией. Несмотря на разнообразие доступных опций ведение пациентов с данной патологией во многом остается консервативным и требует разработки новых методов профилактики и лечения.

Опыт хирургического лечения гигантских аневризм бедренных артерий

И.А. Карасов¹, В.А. Самарцев^{1,2}, А.Ю. Опарин², Е.В. Круглов², Ю.А. Колесникова¹,
А.А. Айрапетян¹, А.Х. Умаров¹, Е.С. Бурак¹

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

² ГАУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

Цель. Оценить результаты оперативного лечения пациентов с аневризмами бедренных артерий различной этиологии.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование пациентов с диагнозом «аневризма артерий нижних конечностей», получавших лечение на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии Городской клинической больницы № 4 г. Перми с 2001 по 2021 г. Критерием включения в исследование было наличие аневризмы бедренной артерии с диаметром в одном из измерений 100 мм или более. Критериями исключения являлись отказ от оперативного лечения, диаметр аневризмы менее заявленного, а также наличие свежей постпункционной гематомы.

Результаты. Всего в итоговую группу вошло 11 пациентов, 9 % (1 человек) – женского пола, 10 (91 %) – мужского (таблица). Средний возраст составил 49 лет (от 22 до 81 года), медиана – 41 год. В 6 из 11 случаев (54 %) аневризмы развились после травмы (в 5 случаях (45 %) – ножевое ранение, в 1 (9 %) – удар стамеской). В 3 случаях (27 %) отмечалось аневризматическое расширение анастомоза после перенесенной реконструкции артерий нижних конечно-

стей. В 2 случаях (18 %) аневризмы бедренных артерий развились первично. Всем пациентам выполнена открытая аневризмэктомия с пластикой бедренных артерий, в 2 случаях (18 %) производилась перевязка поверхностной бедренной артерии. Летальности в исследуемой группе не наблюдалось. На контрольном дуплексном сканировании артерий голени у 9 пациентов (82 %) определялся магистральный характер кровотока, еще у 2 (18 %) – коллатеральный. У 3 больных (27 %) раны заживали вторичным натяжением, в одном случае из трех развился кожный свищ. Также отмечено по одному случаю (9 %) лимфорей из пахового доступа и развития тромбоза поверхностных вен в послеоперационном периоде.

Заключение. Несмотря на опасность массивной кровопотери во время операции, открытая аневризмэктомия эффективна и безопасна при лечении гигантских аневризм бедренных артерий. При удалении аневризм большого объема повышается риск осложнений со стороны послеоперационной раны. Для уменьшения кровопотери в индивидуальном порядке возможно рассмотрение этапного и гибридного лечения: например, установка стент-графтов в питающую артерию перед аневризмэктомией.

Характеристика пациентов

Пол	Возраст	ДА, мм	Этиология	Осложнения	АП	КП, мл	ДС
Ж	39	250	Т	Свищ	АТС	1300	Маг
М	66	120	П/О	Вторичное натяжение	АТС	600	Маг
М	59	100	П	Нет	АТС	300	Маг
М	41	200	Т	Нет	АТС	250	Маг
М	38	100	Т	ТФБ	АТС	200	Маг
М	59	100	П/О	Нет	БА	1200	Кл
М	74	250	П/О	Вторичное натяжение	БА	1100	Кл
М	32	100	Т	Нет	АТС	300	Маг
М	22	100	Т	Нет	АТС	1200	Маг
М	81	100	П	Нет	АТС	500	Маг
М	33	200	Т	Лимфорей	АТС	4500	Маг

Примечание. Ж – женский пол; М – мужской пол; ДА – диаметр аневризмы; Т – посттравматическая; П/О – послеоперационная; П – первичной этиологии; ТФБ – тромбоз бедренной артерии; АП – артериальная пульсация; АТС – артерия тыла стопы; БА – бедренные артерии; КП – кровопотеря; ДС – кровоток по артериям голени при дуплексном сканировании; Маг – магистральный кровоток; Кл – коллатеральный кровоток.

Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) играет значимую роль в диагностике и стратификации риска пациентов с синдромом удлиненного интервала (СУИ) QT, а также оценке тяжести течения заболевания [1, 2]. Так, многие электрокардиографические признаки СУИ QT (эпизоды неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, периоды макро- и микроальтернции зубца Т, двугорбые зубцы Т) могут быть более вероятно выявлены по результатам ХМ-ЭКГ, чем стандартной ЭКГ покоя. Что касается оценки продолжительности интервала QT при ХМ-ЭКГ, то она пока не вошла в список официальных критериев для постановки диагноза СУИ QT.

Цель. Оценить значения параметров 24-часового ХМ-ЭКГ у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса как с наличием, так и без наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT.

Материал и методы. В исследование включены 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT по данным ЭКГ пациенты были разделены на две группы: «СУИ QT» ($n = 64$) и «Без СУИ QT» ($n = 46$). В качестве группы контроля обследованы 40 человек с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовое ХМ-ЭКГ с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Санкт-Петербург).

Результаты. При анализе результатов 24-часового ХМ-ЭКГ, проведенного до назначения антиаритмической терапии, нами установлено, что пациенты первых двух групп имели достоверные различия в величине среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$), а также средней ЧСС ночью ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами контрольной группы. Несмотря на вышеуказанные различия, пациенты исследуемых групп были сопоставимы по среднесуточной продолжительности интервала QTс

и минимальным значениям интервала QTс в течение суток. Однако следует отметить, что максимальные значения интервала QTс в течение суток были достоверно больше в группе «СУИ QT» (медиана 448 мс) по сравнению с контрольной группой (медиана 436 мс) ($p = 0,021$) и имели тенденцию к более высоким значениям по сравнению с группой «Без СУИ QT» (медиана 439 мс) ($p = 0,057$). Кроме того, у пациентов первых двух групп среднесуточная дисперсия интервала QTс была больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Результаты 24-часового ХМ-ЭКГ пациентов групп «СУИ QT» и «Без СУИ QT» на фоне приема антиаритмических препаратов III класса показывают, что пациенты исследуемых групп были сопоставимы по среднесуточной ЧСС, а также средним дневным и ночным значениям ЧСС ($p > 0,05$). Однако у пациентов группы «СУИ QT» отмечалась достоверно большая среднесуточная продолжительность интервала QTс (медиана 456 и 419 мс соответственно, $p < 0,001$), а также максимальные (медиана 512 и 455 мс соответственно, $p < 0,001$) и минимальные (медиана 408 и 385 мс соответственно, $p = 0,008$) значения интервала QTс. Кроме того, у пациентов с СУИ QT среднесуточная дисперсия интервала QTс была больше, чем в группе «Без СУИ QT» (медиана 90,8 и 76,7 мс соответственно, $p = 0,001$).

Заключение. По результатам ХМ-ЭКГ пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT характеризуют достоверно более высокие средние и максимальные значения интервала QTс в течение суток ($p < 0,001$) и его среднесуточной дисперсии ($p = 0,001$), однако необходимо проведение дальнейшего анализа с целью определения предикторов развития лекарственно-индуцированного СУИ QT среди пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

Литература

1. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного Q-T интервала. *Анналы аритмологии*, 2015; 208 (2): 114–127.
2. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Батурова М.А., Ривин А.Е. Место холтеровского мониторирования ЭКГ в новых российских рекомендациях по нарушениям ритма и проводимости сердца. *Вестн. аритмологии*, 2020; 27 (3): 58–67.

Персонафицированная шкала для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при приеме антиаритмических средств III класса

Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) остается сложной, но крайне актуальной и необходимой задачей. В настоящее время существует ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск его развития. Самыми распространенными являются шкалы Tisdale и QT-DDI [1, 2], однако ни одна из них не позволяет с достаточно высокой степенью точности прогнозировать риск развития удлинения интервала QT.

Цель. Разработать персонафицированную шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материал и методы. Изучены данные 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, имеющих нарушения ритма сердца и принимающих антиаритмические препараты III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись ЭКГ в 12 отведениях, биохимический анализ крови, измерение уровня нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина NOS1 (NOS1AP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а также определение полиморфизма G84A гена *NOS1* с помощью полимеразной цепной реакции. С целью стратификации риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT был применен метод линейного дискриминантного анализа с пошаговым включением. Обучающую выборку составили 70 пациентов (63,6 %), тестовую – 40 человек (36,4 %). Разработку шкалы проводили на обучающей выборке, проверку – на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

Результаты. Обучающая и тестовая выборки были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и особенностям фар-

макологического анамнеза. Пациенты с СУИ QT имели достоверно более низкие показатели содержания магния ($p = 0,001$), NOS1 ($p = 0,015$) и NOS1AP ($p = 0,035$). Алгоритм дискриминантного анализа был остановлен на четвертом шаге, в результате чего в модель включены четыре статистически достоверных предиктора: прием тиазидного либо петлевого диуретика, уровень магния сыворотки крови, содержание NOS1 и NOS1AP плазмы крови, каждому из которых было присвоено определенное число баллов согласно полученным стандартизированным коэффициентам. При проведении ROC-анализа на исходной выборке пациентов получено пороговое значение в 6 баллов (AUC – 0,848 (0,759 – 0,937, $p = 0,002$), чувствительность – 73,81 %, специфичность – 85,71 %). Применение шкалы на тестовой выборке продемонстрировало чувствительность 77,27 %, специфичность 77,77 %, AUC 0,834 (0,721–0,965, $p = 0,001$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Заключение. При набранной сумме баллов ≥ 6 у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, в связи с чем у данной категории пациентов целесообразно назначение других классов антиаритмических препаратов, не вызывающих удлинение интервала QT, с учетом имеющихся показаний и противопоказаний.

Литература

1. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., Mourad N.A., Trujillo T.N., Overholser B.R., Kovacs R.J. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2013; 6 (4): 479–487. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
2. Berger F.A., van der Sijs H., Becker M.L., van Gelder T., van den Bent P. Development and validation of a tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in clinical practice. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 2020; 20 (1): 171. doi: 10.1186/s12911-020-01181-3

Оценка клинической значимости бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, Е.И. Солонская, С.А. Хунхинова, А.А. Вторушина, Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
г. Томск, Россия

Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета 2 типа (СД2) характеризуется чрезмерной симпатической активностью [1], что может быть причиной высокой частоты поражения органов-мишеней [2–4] и кардиоваскулярных осложнений [5–8]. К числу перспективных способов оценки функционального состояния симпатической нервной системы относится определение бета-адренореактивности мембран (Б-АРМ) эритроцитов. Однако вопросы, касающиеся Б-АРМ у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД, а также ее взаимосвязей с другими маркерами симпатической активности и поражением органов-мишеней, остаются неизученными.

Цель. Изучить особенности Б-АРМ эритроцитов у больных РАГ в сочетании с СД2 во взаимосвязи с клиническими и инструментально-лабораторными данными и состоянием органов-мишеней у больных РАГ в сочетании с СД2.

Материал и методы. Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 38 пациентов с РАГ в сочетании СД2 (средний возраст $62,1 \pm 7$ года (13 мужчин (34,2 %)), уровень 24-часового артериального давления (24-АД) (систолическое/диастолическое) (САД/ДАД) $160,3 \pm 14,2 / 90,8 \pm 10,5$ мм рт. ст., содержание HbA1c $7,2 \pm 1,4$ %) и 24 пациентов с РАГ без СД2, сопоставимых по полу, возрасту и величине АД. Всем больным проводили измерение офисного и 24-АД, Б-АРМ (набор β -АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия)), содержания HbA1c, объема суточной мочи, выполняли ЭхоКГ по стандартной методике и оценивали вариабельность сердечного ритма (низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) компоненты) по данным суточного мониторирования ЭКГ. Для оценки различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, коэффициент парных корреляций Пирсона. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера).

Результаты и их обсуждение. У пациентов группы РАГ в сочетании с СД2 по сравнению

с больными без СД2 была больше частота ишемической болезни сердца ($p = 0,038$), меньше ДАД ($p = 0,002$). По остальным клиническим характеристикам сравниваемые группы были сопоставимы. При сравнении Б-АРМ у больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД (табл. 1) значимых межгрупповых отличий не обнаружено. При этом в обеих группах Б-АРМ значимо превышало нормальное значение, равное 20 усл. ед., при сопоставимой частоте увеличения Б-АРМ более 20 усл. ед.

Полученные нами результаты не согласуются с данными о том, что сочетания АГ и СД2 характеризуются более высоким уровнем симпатической активности по сравнению с пациентами с АГ без СД2 [1]. Однако установленный нами феномен может быть связан с особенностями гемолиза эритроцитов у больных с СД2. Известно, что метод определения Б-АРМ [9] основан на том, что бета-адреноблокаторы изменяют степень гемолиза эритроцитов, связываясь с адренорецепторами на их поверхности. При этом установлено, что увеличение концентрации глюкозы может приводить к ослаблению гемолиза за счет обеспечения необходимого энергоснабжения клеток [10]. Однако эти данные противоречат работам другой группы исследователей, которые обнаружили усиление гемолиза при высоком уровне глюкозы [11]. Следует отметить, что различия в результатах исследований могут быть обусловлены отсутствием единого протокола и сопоставимых методик гликирования эритроцитов *in vitro* [12]. Для выявления факторов, связанных с уровнем Б-АРМ, проведен корреляционный анализ (табл. 2). Факторами, связанными с повышением

Таблица 1
Б-АРМ у больных РАГ в зависимости от наличия или отсутствия СД2

Показатель	РАГ + СД2	РАГ	<i>p</i>
Б-АРМ, усл. ед.	$45,9 \pm 21,9$	$41,3 \pm 18,9$	0,386
Б-АРМ более 20 усл. ед., %	81,6	87,5	0,537

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи Б-АРМ с клинично-инструментальными данными у больных РАГ в сочетании с СД2

Переменная: Б-АРМ	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
Продолжительность АГ, годы	0,31	0,046
Продолжительность СД, годы	-0,45	0,005
Содержание HbA1c, %	-0,55	<0,001
Суточный диурез, мл	-0,32	0,047
LF, усл. ед.	0,60	0,017
HF, усл. ед.	-0,53	0,004
SD САД-24	0,36	0,036
Фракция выброса левого желудочка, %	0,42	0,016
Ees	0,36	0,036
Ea/Ees	0,40	0,002

ем Б-АРМ, были увеличение длительности АГ, повышение вариабельности (SD) САД-24, а также повышение LF и снижение HF ВСР. Увеличение Б-АРМ ассоциировалось с возрастанием левожелудочкового эластанса (Ees) и уменьшением отношения артериально-желудочкового эластанса (Ea/Ees), со снижением суточного диуреза и повышением фракции выброса левого желудочка.

Заключение. Для РАГ характерна высокая частота повышения Б-АРМ, независимо от наличия СД, несмотря на то что длительные и тяжелое течение СД2 ассоциируются со снижением данного показателя. Уровень Б-АРМ у больных РАГ в сочетании с СД2 имеет количественные взаимосвязи с маркерами симпатической активности по данным оценки ВСР и вариабельности АД, длительностью АГ, а также показателями функционального состояния почек и левого желудочка.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068/AAAA-A20-120092290017-7.

Литература

- Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*, 2003; 108 (25): 3097–3101. doi: 10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE
- Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при неструктивном ате-

росклеротическом поражении коронарных артерий. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (12): 4746. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4746

- Рюмшина Н.И., Фальковская А.Ю., Гусакова А.М., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Особенности МРТ визуализации изменений сосудистой стенки при резистентной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2020; 23 (1): 29–36. doi: 10.14341/DM10169
- Усов В.Ю., Рюмшина Н.И., Багрий А.Э., Сухарева А.Е., Максимова А.С., Синицын В.Е., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И. МР томографическая контраст-усиленная визуализация стенки аорты как показатель риска развития острых ишемических повреждений головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *REJR*, 2020; 10 (4): 108–119. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119.
- Васильцева О., Ворожцова И., Карпов Р. Венозная тромбоэмболия: многогранность факторов риска. *Врач*, 2014; (8): 5–9.
- Васильцева О.Я., Витт К.Н., Чернявский А.М. Особенности легочной тромбоэмболии у женщин. *Кардиология*, 2021; 61 (11): 89–97. doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1147
- Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (1): 3407. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407
- Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Eze-Nliam C., Ferguson J.F., Generoso G., Ho J.E., Kalani R., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Levine D.A., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Ma J., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G.A., Schroeder E.B., Shah S.H., Thacker E.L., VanWagner L.B., Virani S.S., Voecks J.H., Wang N.Y., Yaffe K., Martin S.S. Heart disease and stroke statistics-2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2022; 145 (8): e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
- Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с. ISBN: 5-225-04337-2.
- Viskupicova J., Blaskovic D., Galiniak S., Soszynski M., Bartosz G., Horakova L., Sadowska-Bartosz I. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*. *Redox Biol.*, 2015; 5: 381–387. doi: 10.1016/j.redox.2015.06.011
- Marar T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E. *Chem. Biol. Interact.*, 2011; 193 (2): 149–153. doi: 10.1016/j.cbi.2011.06.004
- Batista da Silva M.V., Alet A.I., Castellini H.V., Riquelme B.D. Methods: A new protocol for *in vitro* red blood cell glycation. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2022; 264: 111109. doi: 10.1016/j.cbpa.2021.111109

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с патологией мочевыводящей системы, приверженность к фармакотерапии

С.А. Мацкевич¹, М.И. Бельская²

¹ ГУО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Важной и одновременно настораживающей в последние десятилетия является явная тенденция к увеличению количества пациентов с коморбидными заболеваниями. К одним из наиболее частых проявлений коморбидности относится патология почек, приводящая в итоге к развитию хронической болезни почек. В настоящее время дисфункция почек рассматривается и как фактор риска развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому интерес представляет вопрос распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с заболеваниями почек и, в целом, мочевыводящей системы, а также возможность замедления прогрессирования заболеваний в результате проводимой адекватной фармакотерапии. Тем более что, несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с этими коморбидными заболеваниями, проблема снижения их госпитальной и отдаленной смертности по-прежнему остается достаточно серьезной.

Цель. Определить распространенность и нозологию заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с патологией мочевыводящей системы и оценить приверженности к проводимой фармакотерапии кардиальной патологии.

Материал и методы. Ретроспективно проанализировано 860 историй болезни пациентов в возрасте от 44 до 73 лет (средний возраст пациентов составил $61,15 \pm 5,21$ года) с патологией мочевыводящей системы (мочекаменная болезнь, кисты почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический пиелонефрит), находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении. Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование согласно имеющейся патологии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Результаты. Выявлено, что у 230 (26,7 %) пациентов имеется патология сердечно-сосудистой системы. Нозология кардиальной патологии следующая: инфаркт миокарда в анамнезе у 25 пациентов (10,9 %), стабильная стенокардия напряжения выявлена у 27 больных (11,7 %), нарушения сердечного ритма определялись у 101

(43,9 %) пациента (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий у 52 (22,6 %) человек, суправентрикулярная и/или желудочковая экстрасистолия у 49 (21,3 %) больных), операции на сердце в анамнезе (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий, радиочастотная катетерная абляция) у 12 больных (5,2 %), сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе выявлены у 88 (38,2 %) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе — у 10 (4,3 %). Наиболее часто, в 196 случаях (85,2 %), встречалась артериальная гипертензия, признаки хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса (ФК по NYHA) выявлены у 180 пациентов (78,2 %). Уровень креатинина составил $121,67 \pm 15,39$ мкмоль/л, СКФ — $54,28 \pm 11,56$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$, и только у четырех пациентов СКФ была в пределах нормальных значений. Функция почек при сердечно-сосудистой патологии страдает в основном вследствие падения сердечного выброса и нейрогуморальной активации, что может сопровождаться снижением почечного кровотока и прогрессирующим уменьшением СКФ. Это может спровоцировать прогрессирование уже имеющейся патологии мочевыводящих путей. К тому же выраженность почечной недостаточности является самым сильным предиктором выживаемости у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Проводимая фармакотерапия по поводу патологии сердечно-сосудистой системы представлена следующими группами препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначались в 36,5 % случаев, блокаторы рецепторов ангиотензина — 27,8 % пациентов, блокаторы кальциевых каналов — в 28,2 % случаев, бета-адреноблокаторы — 55,6 % пациентов, дезагреганты — в 47,8 % случаев, антикоагулянты — 10,9 % пациентов, антиаритмические препараты — в 5,2 % случаев, статины — 27 % пациентов, диуретики — в 20,4 % случаев, нитраты и нитратоподобные препараты — 3,5 % пациентов, препараты метаболической терапии — в 8,7 % случаев. Выявлено также, что 38 пациентов (16,5 %) вовсе не принимали назначенные ранее кардиологом (терапевтом) ле-

карственные препараты по поводу имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы в течение нескольких лет в связи с кажущейся стабильностью состояния. И только 34 пациента (14,8 %) имели высокую комплаентность, получали все назначенные кардиологом лекарственные препараты.

Заключение. Таким образом, в исследовании выявлено, что каждый четвертый пациент с патологией мочевыводящей системы имеет патологию сердечно-сосудистой системы, в подавляющем большинстве случаев это артериальная

гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. Проводимая фармакотерапия патологии сердечно-сосудистой системы представлена широким спектром лекарственных препаратов. Однако приверженность пациентов к фармакотерапии низкая, что явно недостаточно для предотвращения прогрессирования заболевания сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, может способствовать прогрессирующему ухудшению функции почек, а следовательно, прогрессированию патологии мочевыводящих путей.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-266-267

Диагностическая эффективность стресс-эхокардиографии с использованием тредмила при нарушениях ритма и проводимости сердца предположительно ишемического генеза

И.С. Метелев, О.В. Соловьев, Е.А. Никитина

*ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Киров, Россия*

Цель. Оценить диагностическую эффективность стресс-эхокардиографии (Стресс-ЭхоКГ) в прогнозировании атеросклероза коронарных артерий (КА) среди пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца (НРПС).

Материал и методы. Ретроспективно проведен анализ историй болезни 330 пациентов, поступивших за период с июля 2021 г. по июль 2022 г. в КОГКБУЗ Центр кардиологии и неврологии с НРПС: пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП и ТП), пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (ПНЖТ), частой наджелудочковой эктопией (НЖЭ), желудочковой эктопией (ЖЭ) высоких градаций по Lown-Wolff-Ryan, неустойчивой желудочковой тахикардией (НУЖТ) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Всем пациентам выполнена Стресс-ЭхоКГ с тредмилом (протокол Bruce). Положительным ответом считались индукция нарушения сократимости (НЛС) в 2 и более сегментах и/или недостаточный (<5 %) прирост фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу дисков, сократительный резерв (СР) ЛЖ менее двух (отношение отношений систолического АД к конечно-систолическому объему ЛЖ посттредмил и исходно) и индекс диастолического наполнения ЛЖ E/e' более 15 (диастолический стресстест). Тест пациентов, не достигших целевой частоты сердечных сокращений (85 % максимальной по ВОЗ), без перечисленных положительных критериев считался неинформативным,

и случай исключался из анализа. В финальный анализ включены 69 пациентов, возраст $63,4 \pm 7,9$ года, 38 мужчин (55 %), которым в последующем была проведена коронарная ангиография (КАГ). Значимым атеросклероз КА считался при наличии стеноза ≥ 50 % ствола левой КА или проксимального отдела передней нисходящей артерии или ≥ 70 % любой другой локализации. Определяли чувствительность (Se), специфичность (Sp), предикторную ценность положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результата, точность (A). Связь между признаками оценивали с помощью критерия χ^2 и относительного риска (RR) с расчетом 95%-го доверительного интервала (CI 95 %).

Результаты. НРПС вошедших в финальный анализ 69 пациентов распределились следующим образом: частая НЖЭ регистрировалась у 20 %, ПНЖТ – у 6 %, ФП – у 30 %, ТП – у 7 %, ЖЭ высоких градаций – у 25 %, неустойчивая ЖТ – у 17 % и БЛНПГ – у 3 %. По результатам КАГ значимый атеросклероз КА выявлен у 18 пациентов (26 %). Все анализируемые параметры Стресс-ЭхоКГ продемонстрировали достаточно высокую и сопоставимую с данными литературы диагностическую эффективность в прогнозировании атеросклероза КА. Результаты представлены в таблице.

Заключение. В нашем исследовании Стресс-ЭхоКГ с использованием тредмила и последующая диагностическая КАГ позволили предположить связь НРПС с ИБС у каждого чет-

Параметр	Se	Sp	PVP	PVN	A	χ^2	p	RR	CI 95 %
Инд. НЛС	83	73	52	92	75	17,1	<0,001	6,9	2,2–21,6
Низкий СР	83	49	36	89	58	5,8	0,017	3,4	1,1–10,7
E/e' > 15	61	67	39	83	65	4,3	0,040	2,3	1,0–5,2

вертого пациента. В данной группе наиболее точно прогнозирует значимый атеросклероз КА классический ишемический ответ – выявление индуцированного нарушения локальной сократимости и недостаточный прирост фрак-

ции выброса ЛЖ постстредмил. Дополнительные параметры (низкий сократительный резерв ЛЖ и положительный диастолический стресс-тест) также справлялись с этой задачей, хотя и менее эффективно.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-267-267

Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью, во взаимосвязи со сложностью поражения коронарного русла

Г.А. Нагаева, В.Н. Ли, М.Ж. Журалиев, Х.А. Олимов, Х.А. Ахмедов

СП ООО Многопрофильный медицинский центр «EzguNiyat», г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Сравнительный анализ ангиографических данных больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса III (ФК-III) (по NYHA), в зависимости от сложности поражений коронарного русла (одно- и многососудистые поражения).

Материал и методы. В исследование включен 141 больной ИБС с ХСН ФК-III (по NYHA). Всем проводились общеклинические, лабораторные (с акцентом на уровне Hb < 120 г/л) и функциональные исследования (ЭхоКГ с вычислением фракции выброса левого желудочка (ФВлж) и анализом количества случаев ФВлж ≤ 35 %), а также коронароангиография (КАГ) с определением основных показателей (SYNTAX-балл): поражение ствола левой коронарной артерии (СЛКА), передней нисходящей (ПНА), огибающей (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА), средняя длина поражения (L , мм), средний диаметр пораженной артерии (d , мм). Выделены две группы: 34 пациента с однососудистыми (1-я группа) и 107 больных с многососудистыми поражениями коронарного русла (2-я группа).

Результаты. ФВлж у пациентов 1-й группы составил $49,6 \pm 9,6$ %, у больных 2-й группы – $48,3 \pm 10,6$ % ($p > 0,05$). Низкая ФВлж ≤ 35 % в 1-й группе наблюдалась в 2,9 % случаев, во 2-й – в 12,1 % (относительный риск (RR) 0,24; 95%-й доверительный интервал (CI) 0,03–1,78). Уровень Hb крови пациентов 1-й группы равнялся $130,4 \pm 12,6$ г/л, 2-й – $129,2 \pm 12,6$ г/л

($p > 0,05$). Снижение содержания Hb < 120 г/л регистрировалось у 20,6 % пациентов 1-й группы и у 26,2 % больных 2-й (RR = 0,78; CI 0,38–1,64).

Во 2-й группе количество пораженных артерий было $3,0 \pm 0,9$ на одного больного. При этом количество случаев двухсосудистых поражений наблюдалось в 33,6 %, остальные 66,4 % случаев составили поражения трех сосудов и более. Средний балл по SYNTAX в 1-й группе $13,8 \pm 7,2$, во второй – $21,7 \pm 8,3$ ($p > 0,05$). Поражения СЛКА имели место у 0 % пациентов 1-й группы и у 18,7 % респондентов 2-й (RR = 0,16; CI 0,02–1,13), ПНА – соответственно у 61,8 и 87,9 % (RR = 0,70; CI 0,53–0,92), ОА – у 20,6 и 69,2 % (RR = 0,30; CI 0,15–0,58), ПКА – у 17,6 и 67,3 % (RR = 0,26; CI 0,12–0,55). Существенных различий по показателям L и d в анализируемых группах выявлено не было (все $p > 0,05$). В связи с неудачными попытками реваскуляризации с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) во 2-й группе у 12 больных (11,2 %) проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ), в 1-й группе таких случаев не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, при ИБС, осложненной ХСН ФК-III, многососудистые поражения венечного русла характеризуются большей встречаемостью ФВлж ≤ 35 % (12,1 % случаев), большим количеством случаев анемической картины (26,2 %), а со стороны КАГ-показателей, помимо большего количества пораженных артерий, у 11,2 % больных, ввиду неуспешности ЧКВ, было проведено АКШ.

Индекс массы тела в оценке коморбидности у больных ишемической болезнью сердца

Г.А. Нагаева, В.Н. Ли, М.Ж. Журалиев, Н.П. Юлдошев

СП ООО Многопрофильный медицинский центр «EzguNiyat», г. Ташкент, Узбекистан

Крупные эпидемиологические исследования прошлого века продемонстрировали, что такие тяжелые заболевания, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являются последствием избыточного веса [1–4]. В исследовании A. Dudina et al. по данным анализа 12 когортных европейских трайлов показано, что повышение индекса массы тела (ИМТ) на каждые пять единиц коррелировало с ростом сердечно-сосудистой смертности на 34 % у мужчин и на 29 % у женщин [5]. Однако, по данным P. Degoulet et al., у больных, находящихся на гемодиализе, ожирение не ухудшало прогноз выживаемости [6]. Эти данные имели подтверждение в американском исследовании K. Kalantar-Zadeh et al., установивших, что на каждую единицу повышения ИМТ более 27,5 кг/м² риск смертности уменьшался на 6 %, а при снижении ИМТ менее 20 кг/м² возрастал в 1,6 раза, и предложивших термин «парадокс ожирения» [7].

Цель. Проведено пилотное исследование по оценке уровня коморбидности при различных значениях ИМТ.

Материал и методы. В исследование включен 71 больной ИБС. Всем пациентам выполнены общеклинические и лабораторные исследования, а также коронароангиография (КАГ). При госпитализации в стационар у больных вычислялся индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), проводился тщательный сбор анамнестических данных (с акцентом на перенесенных инфарктах (ПИМ), инсультах и COVID-19) и респрос по принимаемым до настоящей госпитализации лекарственным препаратам. Оценка сопутствующих патологий (коморбидности) учитывала наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической болезни почек (ХБП), анемии и др.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали критерий

Стьюдента, для номинальных данных – критерий χ^2 . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты. В зависимости от уровня ИМТ были выделены две группы больных: 1-я группа – 36 больных с ИМТ < 30 кг/м² и 2-я группа – 35 больных с ИМТ \geq 30 кг/м².

Во 2-й группе преобладали женщины, составив 54,3 %. Средний возраст больных 2-й группы оказался меньше на 4,5 года ($p < 0,05$). При оценке возрастных деkad сравниваемых групп выявлено, что во 2-й группе количество лиц в возрасте до 50 лет оказалось в 5 раз больше, чем в 1-й группе (28,3 и 5,6 % соответственно) (относительный риск 0,194; 95%-й доверительный интервал 0,046–0,825; $p < 0,05$).

Анализ коморбидных патологий установил следующее. У больных с ИМТ \geq 30 кг/м² преобладали такие коморбидные состояния, как АГ, СД, заболевания ГДЗ ($p < 0,05$), ХОБЛ и перенесенный в анамнезе COVID-19. У больных ИМТ < 30 кг/м² отмечалась более выраженная коморбидность с анемическим синдромом и перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда ($p < 0,05$). Коморбидность с ХБП и перенесенным ранее инсультом в сравниваемых группах отмечалась в одинаковых пропорциях. Суммарный индекс коморбидности (Σ) в 1-й группе был на 0,4 ед. больше, чем во 2-й группе ($p > 0,05$) (таблица).

Как показано в таблице, $\approx 3/4$ респондентов имели нарушения почечной функции в виде ХБП. С этих позиций более подробный анализ показал, что ХБП 2-й стадии имела место в 1-й группе у 47,2 % и во 2-й группе – у 60 % больных ($p = 0,400$), ХБП 3А стадии – у 22,2 и 17,1 % пациентов соответственно ($p = 0,811$), ХБП 3Б стадии отмечалась лишь у больных 1-й группы, составив 8,3 % случаев, а во 2-й группе не наблюдалась ни у одного человека ($p = 0,248$). ХБП более высоких градаций ни у одного пациента зафиксирована не было (поскольку данный факт является противопоказанием для проведения КАГ ввиду нефротоксичности рентген-контрастных веществ).

Сопутствующие патологические состояния и анамнестические данные в сравниваемых группах пациентов

Показатель	1-я группа (ИМТ < 30 кг/м ²); n = 36	2-я группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); n = 35	p
АГ	31 (86,1 %)	34 (97,1 %)	0,213
СД	8 (22,2 %)	14 (40,0 %)	0,173
Заболевания ГДЗ	9 (25,0 %)	18 (51,4 %)	0,040
ХБП	27 (75,0 %)	26 (74,3 %)	0,839
ХОБЛ	1 (2,8 %)	2 (5,7 %)	0,555
Анемия	11 (30,6 %)	8 (22,9 %)	0,642
ПИМ в анамнезе	13 (36,1 %)	4 (11,4 %)	0,031
Инсульт в анамнезе	1 (2,8 %)	1 (2,9 %)	0,486
COVID-19 в анамнезе	12 (33,3 %)	13 (37,1 %)	0,930
Другие	0	2 (5,7 %)	0,461
Σ	3,1 ± 1,4	3,5 ± 1,3	0,217

То есть несмотря на одинаковую встречаемость ХБП в сравниваемых группах, тем не менее ее более высокие градации (3А и 3Б стадии ХБП) оказались прерогативой больных 1-й группы, у которых ИМТ < 30 кг/м². А именно, ХБП 3-й стадии среди пациентов 1-й группы отмечалась в 30,5 % случаях, что в 2,13 раза больше, чем в группе сравнения ($p = 0,296$). Это имело подтверждение и при вычислении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В частности, значения СКД EPI у больных 1-й и 2-й групп составили $70,6 \pm 20,4$ и $75,6 \pm 15,0$ мл/мин/1,73м² соответственно ($p = 0,244$), что свидетельствует о несколько лучшей почечной функции у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м².

Аналогичная оценка данных была проведена и в отношении АГ, которая показала, что АГ 1-й степени в 1-й и 2-й группах отмечалась соответственно у 13,9 и 0 % пациентов ($p = 0,068$), АГ 2-й степени – у 52,8 и 37,1 % ($p = 0,278$), АГ 3-й степени – у 19,4 и 60,0 % ($p = 0,001$). Как видно из представленных данных, для лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² наиболее характерной оказалась АГ 3-й степени. При этом систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) в 1-й группе составило соответственно $131,4 \pm 15,9$ и $84,6 \pm 9,5$ мм рт. ст., во 2-й группе – $136,5 \pm 12,7$ и $87,0 \pm 9,7$ мм рт. ст. ($p_{САД} = 0,141$ и $p_{ДАД} = 0,296$). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между ИМТ и степенью АГ ($p = 0,000$; $r = 0,411$).

Анемический синдром у больных 1-й и 2-й групп регистрировался в 30,6 и 22,9 % случаев соответственно ($p = 0,642$) при сопоставимом уровне гемоглобина в крови ($128,2 \pm 15,4$ и $127,3 \pm 12,8$ г/л, $p = 0,790$).

В последнее десятилетие распространенность ожирения повышается до эпидемии и является

медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире [8]. По глобальным оценкам экспертов ВОЗ (2014 г.), частота встречаемости ожирения среди детей и подростков составляет 17 %, а среди взрослых более 1,9 млрд людей имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением [9]. Это имело подтверждение и в нашем исследовании, в частности, повышение ИМТ ассоциировалось с молодым возрастом.

В нашем исследовании АГ отмечалась одинаково часто как у больных 1-й группы, так и у больных 2-й группы, однако более высокая степень АГ ассоциировалась со значениями ИМТ ≥ 30 кг/м². Кроме того, рост ИМТ характеризовался увеличением уровня коморбидности. Так, у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² заболевания ГДЗ фиксировались в 2 раза чаще, чем в группе контроля. Результаты ряда исследований демонстрируют ассоциацию повышенного ИМТ с такими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, злокачественные новообразования пищевода [10]. Также возросло число эпидемиологических данных, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи бронхолегочных заболеваний, особенно бронхиальной астмы, с ожирением [11, 12]. Полученные нами результаты, а именно превалирование ХОБЛ среди больных с повышенным ИМТ, созвучны с литературными данными.

Ряд исследований свидетельствует о существовании так называемого парадокса ожирения. Показано, что в отдельных популяционных группах (люди пожилого возраста, пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, лица с сердечной недостаточностью) выживаемость пациентов с избыточной массой тела и ожирением выше [6]. В нашем исследовании свыше 60 % респондентов

относились к возрастной категории 60+. Однако количество лиц моложе 50 лет было больше в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м². Также в нашей работе установлено, что 3/4 обследуемых характеризовались наличием почечной дисфункции, но стадии ХБП 3А и 3Б оказались прерогативой больных с ИМТ < 30 кг/м².

Одним из частых проявлений кардиальной патологии при ожирении являются различные аритмии сердца, о чем свидетельствуют данные ряда исследователей. Так, М.Л. Глуховский выявил повышенную частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, фибрилляции предсердий (ФП), блокад синусового узла и АВ-соединения у лиц с ожирением, протекающим в рамках метаболического синдрома [13]. Существует большое количество публикаций, свидетельствующих о том, что ожирение является фактором, предрасполагающим к ФП [14–16]. Доказано, что ФП встречается чаще у пациентов с ожирением, чем у больных с его отсутствием, при этом ожирение является значимым фактором риска пароксизмальной формы ФП, не связанным с размерами левого предсердия или возрастом [17]. В нашем исследовании установлено, что среди больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² частота встречаемости сложных желудочковых нарушений ритма сердца в 4 раза больше, чем у больных с ИМТ < 30 кг/м².

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в вопросах по оценке взаимосвязи избыточного веса с сердечно-сосудистой патологией еще много спорных моментов. Тем не менее значимость показателя ИМТ имеет свои прерогативы в этом направлении, особенно в первичном звене здравоохранения при первом контакте с больным.

Заключение. У больных ИБС, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м², чаще, чем у лиц с ИМТ < 30 кг/м², отмечались заболевания ГДЗ и ПИМ в анамнезе; частота встречаемости у них сложных желудочковых нарушений ритма сердца была в 4 раза выше.

Литература

1. Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*, 2013; (4): 3–9. doi: 10.14341/OMET201343-9
2. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New Engl. J. Med.*, 1999; 341 (15): 1097–1105. doi: 10.1056/NEJM199910073411501
3. Lin S.X., Pi-Sunyer E.X. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes – a preliminary analysis of the NHANES 1999-2002 data. *Ethn Dis.*, 2007; 17 (1): 35–39. 2007; 17 (1): 35–39.
4. McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J., Golden S.H., Schmidt M.I., East H.E., Ballantyne C.M., Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005; 28 (2): 385–390. doi: 10.2337/diacare.28.2.385
5. Dudina A., Cooney M.T., Bacquer D.D., Backer G.D., Ducimetiere P., Jousilahti P., Keil U., Menotti A., Njolstad I., Oganov R., Sans S., Thomsen T., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Conroy R., Fitzgerald A., Graham I., investigators S. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2011; 18 (5): 731–742. doi: 10.1177/1741826711412039
6. Degoulet P., Legrain M., Reach I., Aime F., Devries C., Rojas P., Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron*, 1982; 31 (2): 103–110. doi: 10.1159/000182627
7. Kalantar-Zadeh K., Block G., Horwich T., Fonarow G.C. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 43 (8): 1439–1444. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.039
8. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология*, 2017; 21 (3): 25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
9. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., Lichtman J.H., Parikh N.I., Vasan R.S., Levy D., Fox C.S. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008; 52 (1): 39–48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003
10. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология*, 2014; (2): 36–38.
11. Li H.L., Xu B., Zheng W., Xu W.H., Gao J., Shu X.O., Xiang Y.B. Epidemiological characteristics of obesity and its relation to chronic diseases among middle aged and elderly men. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2010; 31 (4): 370–374.
12. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм*, 2018; 15 (4): 9–14. doi: 10.14341/omet9578
13. Глуховский М.Л. Метаболический синдром и аритмии сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2012. 48 с.
14. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T., Darbar D., Roden D.M., Sasaki S., Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*, 2008; 117 (10): 1255–1260. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466
15. Kokubo Y., Watanabe M., Higashiyama A., Nakao Y.M., Kobayashi T., Watanabe T., Okamura T.,

- Okayama A., Miyamoto Y. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index With Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am. J. Hypertens.*, 2015; 28 (11): 1355–1361. doi: 10.1093/ajh/hpv038
16. Цыпленкова Н.С., Панова Е.И., Кичигин В.А., Доманова Т.Г. Связь массы тела с особенностями сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией. *Вестн. Чуваш. ун-та*, 2013; (3): 563–567.
17. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T., Mende A., Kitta Y., Kawabata K., Obata J.E., Takano H., Kugiyama K. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ. J.*, 2007; 71 (2): 252–255. doi: 10.1253/circj.71.252

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-271-271

Вклад продольной деформации миокарда левого желудочка в двухлетний прогноз хронической сердечной недостаточности

О.А. Николаева², В.П. Гусева¹, С.К. Малютина^{1,2}, А.Н. Рябиков^{1,2}

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –

филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

Оценка деформации миокарда (Strain) левого желудочка (ЛЖ) может быть перспективной для прогноза прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель. Валидизация критериев продольной систолической деформации миокарда (GLS) левого желудочка в анализе прогноза изменений систолической функции и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. На первом этапе в клинко-популяционной группе (мужчины и женщины старше 18 лет, $n = 105$) разработаны референсные клинические критерии GLS. Клинический критерий снижения GLS составил $\leq 16,5\%$. Валидизация критериев проведена в подгруппе, повторно обследованной через 2 года ($n = 25$). Оценивали значение рабочих критериев деформации миокарда для прогноза изменений систолической функции ЛЖ и прогрессирования ХСН за период наблюдения 2 года. Определяли два варианта прогрессирования ХСН: пХСН-1 – повышение функционального класса (ФК) ХСН (по NYHA) и/или снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 5 % и более; пХСН-2 – повышение ФК ХСН (по NYHA) и/или снижение ФВ ЛЖ на 5 % и более

и/или прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ.

Результаты. Частота двухлетней прогрессии ХСН при сниженном GLS для варианта пХСН-1 составила 42,5 %, при сохраненном GLS – 9,1 % ($p = 0,062$), для варианта пХСН-2 – соответственно 57,1 и 18,2 % ($p = 0,048$). В группе со сниженным GLS через 2 года наблюдения по сравнению с группой с сохраненным GLS выявлены более высокие показатели диаметра левого желудочка (соответственно 60,6 и 53,3 мм, $p = 0,007$), поперечного размера левого предсердия (51,0 и 44,0 мм, $p = 0,067$) и более низкие показатели ФВ ЛЖ (54,3 и 68,6 %; $p = 0,010$).

Заключение. Сниженный GLS ассоциирован с увеличением частоты двухлетней прогрессии ХСН в 4 раза для варианта пХСН-1 ($p = 0,062$), в 3 раза – для варианта пХСН-2 ($p = 0,048$) и негативным трендом показателей ремоделирования сердца по сравнению с сохраненным GLS. Предиктивная роль снижения показателя GLS в развитии/усугублении ХСН позволяет оптимизировать профилактику развития и прогрессирования ХСН.

Исследование выполнено в рамках ПНИ № 121090800102-4.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-271-272

Маркеры воспаления и активации тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.Н. Огуркова, М.А. Драгунова, Р.Е. Баталов, Т.Е. Суслова

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

При фибрилляции предсердий (ФП) отмечается активация системы свертывания крови и агрегации тромбоцитов. В настоящее время по-

казано, что тромбоциты являются метаболически активными клетками и им принадлежит ведущая роль в сопряжении тромбоза, воспаления

и врожденных иммунных реакций. В последнее время большой интерес вызывает изучение баланса про- и противовоспалительных биомаркеров, маркеров активации тромбоцитов при ФП и их возможное участие в механизмах возникновения тромботических осложнений.

Цель. Оценить маркеры воспаления и активации тромбоцитов у пациентов с разными типами ФП по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Материал и методы. В исследование включены 30 здоровых добровольцев и 39 пациентов с ФП, ИБС, гипертонической болезнью I–III стадии, со стенокардией напряжения I–III функционального класса, с хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии, получающих антикоагулянтную терапию. Из них пароксизмальная форма наблюдалась у 21 (53,8 %) больного, персистирующая форма – у 18 (42,2 %) пациентов. Исследование содержания в сыворотке крови CD40, sCD40L проводили иммуноферментным методом, hСРБ, фетуина А, L-селектина, адипсина, SAP (сывороточный амилоид Р), α -2-макроглобулина (α -2-МГ) и α -1-кислого гликопротеина (α -1-КГП) – на оборудовании ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ FLEXMAP 3D, с помощью диагностических тест-систем AcutePhasePanel 3 и программного обеспечения MILLIPLIX Analyst 5.1 software (MerckKGaA, Milliplex, Германия).

Результаты. Обнаружено повышенное содержание маркера активации тромбоцитов sCD40L

в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП по сравнению со здоровыми добровольцами (13,63 [9,30; 18,85] и 8,04 [3,68; 13,57] нг/мл соответственно, $p < 0,005$). В обеих группах пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено статистически значимое увеличение концентрации hСРБ (соответственно 26,33 [13,63; 45,15] и 20,00 [2,49; 23,52] мг/л, фетуина А (469,35 [353,76; 689,14] и 302,61 [278,51; 458,84] мкг/мл), α -1-КГП (4159,0 [3100,0; 6162,0] и 3365,20 [2688,01; 4422,72] мкг/мл), SAP (23,30 [14,24; 35,24] и 14,43 [10,27; 25,33] мкг/мл), L-селектина (2,76 [1,82; 3,79] и 1,86 [1,46; 2,53] мкг/мл) и адипсина (31,20 [22,47; 45,44] и 18,68 [10,80; 27,90] мкг/мл), $p < 0,005$. Содержание α -2-МГ у пациентов и здоровых добровольцев не различалось. Достоверной разницы в содержании биомаркеров между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП не обнаружено.

Заключение. Проведенное исследование выявило различия в содержании про- и противовоспалительных биомаркеров и маркеров тромбообразования в группах пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами. У больных с ФП отмечено статистически значимое увеличение содержания провоспалительных факторов и медиаторов активации тромбоцитов. Возможно, увеличение концентрации фетуина А у этих пациентов носит компенсаторный характер.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-272-274

К вопросу о факторах, способствующих возникновению рецидивирующего и повторного инфаркта миокарда

С.А. Округин, А.Н. Репин, Н.Ю. Марголис

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

Цель. Поиск независимых предикторов рецидивирующего (РИМ) и повторного (ПИМ) острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Материалы для исследования были взяты из информационно-аналитической базы эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) за 2020–2021 гг. Эта программа действует в городе с 1984 г. и изучает эпидемиологию ОИМ среди городского населения старше 20 лет. Под РИМ подразумевался эпизод прогрессирования коронарной недостаточности, развившейся в течение 28 дней после индексного ОИМ при наличии соответствующей

клиники, негативных изменениях на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышении уровня биохимических маркеров некроза (креатинкиназы, креатинкиназы-МВ и тропонина). ПИМ – новый ишемический приступ, возникший спустя 28 суток и в первые 12 месяцев после индексного ОИМ. За два года зарегистрировано 1748 случаев заболевания ОИМ, в том числе у 1078 мужчин (61,7 %) и 670 женщин (38,3 %). Выявлено 87 пациентов с РИМ, что составило 5 %. В данной группе было 46 мужчин (52,9 %) и 41 (47,1 %) женщина. Следовательно, в группе заболевших ОИМ мужчин удельный вес пациентов с РИМ составил 4,3 %, у женщин –

6,1 % (статистически значимых различий по полу не выявлено; $p = 0,23$). Возраст больных в группах не имел статистически значимых гендерных различий ($72,2 \pm 12,7$ года у мужчин и $72,1 \pm 11,4$ года – у женщин; $p = 0,67$). Непосредственно в 2019–2020 гг. выявлено 148 пациентов с ПИМ, что составило 13,7 %. В данной группе было 97 мужчин (65,5 %) и 51 (34,5 %) женщина. Следовательно, в группе заболевших ОИМ мужчин удельный вес пациентов с ПИМ составил 9 %, у женщин – 7,6 %.

Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости. Нормальность распределения возраста пациентов с РИМ установлена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Возраст мужчин и женщин с РИМ представлен средними значениями и стандартными отклонениями. В возрастной структуре больных с ПИМ лица моложе 60 лет чаще встречались среди мужчин – 19,6 %, чем среди женщин, – 3,9 % ($p < 0,001$). Для проверки статистической значимости различий номинальных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Для улучшения статистической сопоставимости исследуемых групп по ряду показателей выполнялась псевдорандомизация данных (Propensity Score Matching). Для выявления независимых предикторов РИМ и ПИМ у больных ОИМ строились модели множественной логистической регрессии.

Результаты. С целью поиска статистически значимых предикторов РИМ была построена модель логистической регрессии бинарной зависимой переменной «РИМ есть/нет» с независимыми категориальными предикторами: гипертоническая болезнь, «Тотр.» на ЭКГ, «двусмысленная» депрессия сегмента ST на ЭКГ и «двусмысленное Тотр.» на ЭКГ. При высокой статистической значимости модели в целом ($p < 0,001$), статистической значимости оценки свободного члена и всех оценок коэффициентов модели ($p < 0,05$) построенная модель

имела низкий показатель информационной полноты (коэффициент псевдодетерминации Найджелкерка $R_N^2 = 0,24$) и всего лишь удовлетворительные прогностические возможности (чувствительность 77 %, специфичность 52 %, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,71). Поиск предикторов для скрининга высокого риска РИМ и построение прогностической модели логистической регрессии с AUC > 0,9, высокой чувствительностью и специфичностью будут продолжены. Предполагается расширение спектра количественных лабораторных показателей «Регистра ОИМ», вносимых в карту первичной регистрации пациентов.

В процессе статистического анализа данных пациентов с ПИМ старше 60 лет за 2019–2020 гг. ($n = 610$) установлено, что ПИМ статистически значимо связан с наличием анамнеза перенесших ИМ пациентов: стенокардии ($p < 0,0001$, фи Крамера $\phi = 0,147$), ХСН ($p < 0,0001$, фи Крамера $\phi = 0,153$), со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (тау Кендалла $\tau = -0,187$, $p = 0,0002$), сахарного диабета ($p = 0,0014$, фи Крамера $\phi = 0,013$), тяжелыми стадиями ХБП ($p = 0,002$, фи Крамера $\phi = 0,011$). Пациенты старше 60 лет были разделены на две группы: в группу 1 были включены больные, перенесшие ПИМ ($n = 102$), в группу 2 – пациенты, у которых ПИМ не было ($n = 508$). Гендерные различия в группах 1 и 2 отсутствовали ($p = 0,711$).

Для оценки степени риска ПИМ была построена модель логистической регрессии для прогнозирования вероятности ПИМ у пациентов с первичным ИМ. В качестве независимых предикторов ПИМ в эту модель были отобраны: ФВ ЛЖ, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В таблице приведены оценки коэффициентов модели логистической регрессии ПИМ и их характеристики.

Построенная модель обладает информационной полнотой (коэффициент псевдодетерминации Найджелкерка $R_N^2 = 0,516$) и хорошими прогностическими метриками: точность 0,818, специфичность 0,817, чувствительность 0,823, AUC 0,889 (величина «cut-off» 0,4).

Оценки коэффициентов модели логистической регрессии ПИМ

Предиктор	Оценка	SE	Z	p	ОШ	Нижняя	Верхняя
Свободный член	-2,9445	0,9109	-3,23	0,001	0,0526	0,00883	0,314
ФВ ЛЖ	-0,0382	0,0133	-2,87	0,004	0,9625	0,93773	0,988
Стенокардия: 1-0	2,6356	0,6392	4,12	<,001	13,9514	3,98614	48,829
ХСН: 1-0	2,2667	0,5183	4,37	<,001	9,6474	3,49360	26,641

Примечание. Оценки представляют логарифм отношения шансов (ОШ) «ПИМ есть (1)» против «ПИМ нет (0)»; «Нижняя» и «Верхняя» – соответственно нижняя и верхняя граница 95%-го доверительного интервала ОШ.

При помощи анализа маргинальных распределений средних значений ФВ ЛЖ установлено, что у пациентов с первичным ИМ вероятность ПИМ имеет тенденцию к быстрому росту по мере снижения ФВ ЛЖ, достигая 96 % при уменьшении ФВ ЛЖ до 20 %, что показывает важность скрининга этого показателя для возможного предотвращения ПИМ.

Заключение. В результате нашего исследования установлено, что РИМ возникает в среднем у 5 % пациентов с индексным ОИМ, а летальность больных при этом составляет 62 %. Более половины пациентов погибли от острой сердечной недостаточности (кардиогенный шок, отек легких и т.д.). Отсутствие значительных различий в клинико-анамнестических параме-

трах между больными с рецидивирующим и не рецидивирующим ОИМ не позволяет нам отнести эти факторы к числу четких предикторов, способствующих развитию данного осложнения ОИМ. Статистический анализ не позволил выявить достаточно признаков и факторов, манифестирующих возникновение РИМ (кроме низкой ФВ ЛЖ). Очевидно, что для этого, вероятно, необходимы какие-то другие методологические подходы. Тем не менее проблема РИМ с учетом неблагоприятной эпидемиологической ситуации остается актуальной и требует дальнейшего изучения. К факторам, способствующим развитию ПИМ, можно отнести наличие в анамнезе стенокардии напряжения, ХСН и низкую ФВ ЛЖ.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-274-276

Клинический случай развития артериальных и венозных тромбоэмболических событий у пациентки с легким течением COVID-19

И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова, Н.Г. Хорев, О.В. Демчук

*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Россия
КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия*

Пандемия COVID-19 резко повысила риск венозных и артериальных тромбоэмболических событий у многих пациентов [1]. Связь между COVID-19 и коагулопатией привлекает внимание как клиницистов, так и фундаментальных ученых. Текущие клинические данные показывают, что как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), так и тромбоз глубоких вен являются наиболее часто отмечаемыми тромботическими событиями при COVID-19 [2]. Интересно, что риск венозной тромбозии остается высоким у госпитализированных пациентов, несмотря на антикоагулянтную профилактику [3–6].

Приводим данные собственного наблюдения.

Пациентка И., 37 лет, переведена в инфекционный госпиталь КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» из ЧУЗ Клиническая больница «РЖД Медицина» (г. Барнаул) с новой коронавирусной инфекцией (ПЦР-верифицированной) после оперативного лечения – тромбэктомия из подколенной артерии (ПА), тibiоперонеального ствола (ТПС), передней большеберцовой артерии (ПББА) слева.

Из анамнеза: сердечно-сосудистые заболевания ранее отрицает. В анамнезе длительный прием оральных контрацептивов. В течение 10 дней до госпитализации отмечает повышение температуры тела до субфебрильных значений, слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение,

боли в левой нижней конечности. С данными жалобами самостоятельно обратилась в инфекционный госпиталь городской больницы № 5, где по результатам дополнительного обследования диагностирована тромбоз левого подколенной артерии, острая ишемия левой нижней конечности IIА степени. По компьютерной томографии органов грудной клетки данных за инфильтративный процесс в легких не выявлено, забран материал для выполнения ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19). Направлена в отделение сосудистой хирургии ЧУЗ Клиническая больница «РЖД Медицина» г. Барнаул для оперативного лечения. В экстренном порядке проведена тромбэктомия из ПА, ТПС и ПББА слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Восстановлен магистральный кровоток по артериям. В дальнейшем переведена в инфекционный госпиталь КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (АККД) в связи с подтверждением наличия РНК коронавируса SARS-Cov-2 (COVID-19).

При поступлении в КГБУЗ АККД жалобы на выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, слабость, учащенное сердцебиение.

При объективном осмотре: Рост 180 см. Масса тела 100 кг. Индекс массы тела 30,9 кг/м². Температура тела 37,5 °С. Частота дыхательных

движений 24 в мин. Сатурация 93 %. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 ударов в мин. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Состояние больной средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. В легких перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, выслушивается во всех отделах, хрипов нет. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Левая нижняя конечность незначительно отечна после оперативного лечения, асептическая повязка чистая, сухая. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 137 ударов в мин. Нагрузка на правое предсердие. Q-III, S-I.

По лабораторным данным при поступлении отмечалось повышение содержания D-димеров более 5 мкг/мл/ФЭЕ, концентрация СРБ 98 мг/л, тропонина I 0,084 нг/мл, лейкоцитоз до 14,8 тыс. По результатам развернутого гемостаза диагностирована гиперфибриногенемия, повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, угнетение XIIa-зависимого фибринолиза.

По данным эхокардиографии (ЭХОКГ): левое предсердие (ЛП) – 38 мм, левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР) – 47 мм, конечно-систолический размер (КСР) – 32 мм, фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу – 59,9 %, фракция укорочения (ФУ) – 31,9 %, аорта на уровне синусов Вальсальвы – 40 мм, правый желудочек (ПЖ) – 37 мм, правое предсердие (ПП) увеличено, 57 Ч 47 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 8 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 8 мм. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – 142 г. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) – 64 г/м². Относительная толщина стенки (ОТС) – 0,340. Систолическое давление в ПЖ 59 мм рт. ст. Заключение: Небольшое увеличение ЛП. Небольшое снижение сократимости ЛЖ. Небольшая митральная регургитация. Небольшое расширение основания аорты. ПП и ПЖ увеличены. Выраженная трикуспидальная регургитация. Умеренная легочная гипертензия. Открытое овальное окно 3,7 мм с право-левым сбросом.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография легких с контрастированием, по результатам которой диагностирована двусторонняя ТЭЛА. При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей выявлены признаки тромбоза передней большеберцовой вены и малой подкожной вены справа. Консилиумом

принято решение воздержаться от тромболитической терапии с учетом недавнего оперативного лечения, высокого риска кровотечения, обильных менструаций на момент поступления.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [7] пациентка получала лечение: фавипиравир 800 мг 2 раза в день 10 дней, ривароксабан 15 мг 2 раза, бисопролол 2,5–5,0 мг, кислородотерапию. На фоне терапии отмечена положительная динамика – нормализация температуры тела, купирование одышки, сердцебиения. По лабораторным данным отмечено снижение уровня лейкоцитов до 6,4 тыс, СРБ – до 3,3 мг/л, Д-димера до 2,260 мкг/млФЭС, РНК коронавируса SARS-Cov-2 (COVID 19) в динамике не вывлено.

По ЭХОКГ через 7 дней: ЛП – 42 мм, ЛЖ: КДР – 56 мм, КСР – 36 мм, ФВ по Тейхольцу – 64 %, ФУ – 35,7 %, аорта на уровне синусов Вальсальвы – 40 мм, ПЖ – 25 мм, ПП не увеличено, МЖП – 9 мм, ЗСЛЖ – 9 мм. ММЛЖ – 232 г. ИММЛЖ – 105 г/м². ОТС – 0,321. Систолическое давление в ПЖ – 31 мм рт. ст. Заключение: Небольшое увеличение ЛП. Небольшое увеличение ЛЖ. Минимальная митральная регургитация. Небольшое расширение основания аорты. ПП увеличено. Небольшая трикуспидальная регургитация.

Пациентке выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР-верифицированная), легкое течение. Сопровождающий: ТЭЛА промежуточно-высокого риска (PESI – 77 баллов). Острая дыхательная недостаточность 1–0 степени (сатурация 92–97 %). Оксигенотерапия 11–17.11.21. Умеренная легочная гипертензия. Острый тромбоз малой подкожной вены и вен голени справа. Острый тромбоз подколенной артерии, тibiоперонеального ствола и передней большеберцовой артерии слева, ишемия IIA степени. Состояние после тромбэктомии от 10.11.21 г. Открытое овальное окно 3,7 мм. Ожирение 1-й степени (ИМТ 30,9 кг/м²).

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 12-й день с рекомендациями на амбулаторный этап.

Обсуждение. Представлен клинический случай артериального и венозного тромботических синдромов у пациентки с COVID-19. Несмотря на легкое течение коронавирусной инфекции, получены жизнеугрожающие тромботические осложнения, которые спровоцированы наличием у пациентки дополнительных факторов риска тромбоза (ожирение, прием оральных контрацептивов), что свидетельствует о взаимодействии данных факторов у пациентов с

COVID-19. Учитывая данный клинический случай, пациенты с представленными факторами риска должны быть отнесены в группу высокого риска тромботических осложнений, ввиду чего необходима ранняя профилактика тромботических осложнений независимо от степени тяжести течения COVID-19 еще на амбулаторном этапе. Коррекция модифицированных факторов риска, а также раннее начало терапии прямыми антикоагулянтами необходимо для уменьшения риска тромбоэмболических синдромов у данной категории пациентов.

Литература

1. Mohammad A.M.Ali, Sarah A. Spinler. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2021; 31 (3): 143–160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004
2. Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am. J. Hematol.*, 2020; 95 (12): 1578–1589. doi: 10.1002/ajh.25982
3. Lodigiani C., Iapichino G., Carezzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S., Humanitas C.-T.F. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.*, 2020; 191: 9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
4. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18 (7): 1743–1746. doi: 10.1111/jth.14869
5. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18 (6): 1421–1424. doi: 10.1111/jth.14830
6. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S., Lille I.C.U.H.C.-G. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*, 2020; 142 (2): 184–186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021).

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-276-277

Сравнительный анализ клинико-anamnestических показателей у пациентов с ОКС и COVID-19 с ожирением и нормальной массой тела

Е.А. Сафонова¹, И.А. Сукманова^{1,2}, А.К. Санаева¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Минздрава России, г. Барнаул, Россия

Цель: изучить клинико-anamnestические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и COVID-19, имеющих ожирение и нормальную массу тела.

Материал и методы. В исследование включены 163 пациента с подтвержденным ОКС (ОКСспСТ, ОКСбпСТ) и COVID-19, находившихся на лечении в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». В зависимости от наличия ожирения пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 60 пациентов с ОКС и COVID-19, имеющих ожирение (ИМТ – $34,2 \pm 0,5$ кг/м²), их средний возраст составил $64,4 \pm 1,3$ года. Во вторую группу включены 103 пациента с ОКС и COVID-19 без ожирения (ИМТ – $24,9 \pm 0,4$), средний возраст – $68,8 \pm 0,9$ года. У всех обследованных проводились оценка жалоб, анамнеза, объективного статуса, измерение гемодинамических и антропометрических показателей, применялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, выполнялись электрокардиография, эхокардиография и коронароангиография.

диография, эхокардиография и коронароангиография.

Результаты. Исследуемые группы были сопоставимы по гендерному составу, в обеих группах большинство (75 %) были лица мужского пола. В группе с ожирением больные были более молодого возраста ($64,4 \pm 1,3$ года против $68,8 \pm 0,9$ года, $p = 0,005$). В обеих группах было примерно одинаковое количество пациентов с ИМспСТ: в группе с ожирением – 28 (46,7 %), без ожирения – 47 (45,6 %), $p = 0,898$, и ИМбпСТ: в основной группе – 17 (28,3 %), без ожирения – 29 (28,1 %), $p = 0,981$, нестабильную стенокардию в группе с ожирением имели 15 (25 %), без ожирения – 27 (26,2 %) пациентов, $p = 0,864$. Выявлено, что ИМ в анамнезе одинаковой частотой имели пациенты первой и второй групп – 27 (45 %) vs 36 (35 %), $p = 0,274$. Сахарный диабет 2 типа чаще встречался у пациентов первой группы, чем второй: 23 (38,3 %) vs 19 (18,4 %), $p = 0,005$, по наличию ХСН 2А статистически значимого

различия между группами не было выявлено 10 (16,7 %) vs 29 (28,2 %), $p = 0,097$. Первая степень АГ преобладала у пациентов второй группы – 13 (12,6 %) vs 2 (3,3 %), $p = 0,048$, 2-я степень АГ у больных первой группы (10 (16,7 %) vs 5 (4,9 %), $p = 0,012$), по наличию 3-й степени АГ статистически значимого различия между группами не выявлено – 48 (80 %) vs 83 (80,6 %), $p = 0,928$. Несколько чаще пневмонии имели пациенты группы с ожирением, чем с нормальной массой тела: 51 (85 %) vs 82 (79,6 %), $p = 0,392$, тяжелое течение COVID-19 диагностировано у 50 % пациентов с ожирением и vs 36,9 % больных с нормальной массой тела, $p = 0,102$, как и потребность в кислородной поддержке: 32 (53,3 %) vs 46 (44,7 %), $p = 0,285$. У пациентов первой группы уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов был статистически значимо выше, чем в группе с нормальной

массой тела: $4,8 \pm 0,2$ vs $4,1 \pm 0,1$, $p = 0,001$ и $2,1 \pm 0,2$ vs $1,4 \pm 0,1$, $p = 0,001$ соответственно. Уровень креатинина также был выше в группе с ожирением: $101,8 \pm 6,5$ vs $88,6 \pm 2,9$, $p = 0,038$. По большинству показателей ЭХО-КГ статистически значимых различий между показателями сравниваемых групп не выявлено, за исключением размера левого предсердия (ЛП), который был больше в группе с ожирением: $45,2 \pm 0,2$ vs $43,2 \pm 0,2$; $p < 0,001$.

Заключение. Таким образом, пациенты с ОКС и ожирением чаще, чем лица с нормальной массой тела, имели сахарный диабет, дислипидемию, нарушение функции почек, что определило более высокую вероятность тяжелого течения COVID-19: наличие у большинства из них пневмоний и потребности в кислородной поддержке.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-277-278

Изучение антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SKQ1 на модели ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы

Е.А. Сенокосова, Е.А. Великанова, Е.О. Кривкина, Л.В. Антонова, Е.В. Григорьев

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Митохондриально-направленные антиоксиданты обладают высокой эффективностью, показанной в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, и крайне привлекательны в исследованиях по минимизации постоперационных осложнений при проведении операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения или консервации трансплантата.

Цель. Оценить степень сохранности и изменений изолированного сердца крысы, которое подверглось длительной кардиоплегической ишемии при условии донации разных концентраций митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1.

Материал и методы. Изучение SkQ1 в концентрациях 1200, 120 и 12 нг/мл проведено на модели изолированного сердца крысы по Лангендорфу (линия Wistar, $n = 50$) в условиях 240-минутной холодной кардиopleгии с последующей 30-минутной реперфузией. Для оценки эффективности SkQ1 использовали мониторинг физиологических показателей, биохимический, иммуноферментный анализы, провели гистологию ткани миокарда, световую, конфокальную и сканирующую электронную микроскопию образцов.

Результаты. Максимальная сохранность миокарда и более стабильное восстановление фи-

зиологических показателей выявлены при поддержке SkQ1 в концентрации 12 нг/мл: наименьшие концентрации малонового диальдегида ($49,5 [41,1; 58,9]$ мкмоль/г), тропонина-I ($22,3 [20,3; 23,9]$ пг/мл), сердечного белка, связывающего жирные кислоты (с-БСЖК) ($0,8 [0,6; 1,6,0]$ нг/мл) на реперфузии согласовывались с результатами гистологического исследования. При минимальной концентрации SkQ1 12 нг/мл выявлены обширные зоны с сохранением поперечной исчерченности, умеренным интерстициальным отеком и недеформированными митохондриями, иммунофлуоресценция цитохрома с была распределена локально, интенсивность свечения на 40 % выше в сравнении с контролем ($p < 0,0001$). Увеличение концентрации SkQ1 до 120 нг/мл способствовало усугублению окислительного стресса: концентрации малонового диальдегида ($63,8 [62,5; 83,0]$ мкмоль/г) и с-БСЖК ($12,8 [4,1; 15,3]$ нг/мл) были ближе к контрольным значениям. Миокард данной группы охарактеризован резко выраженным отеком, фрагментацией мышечных волокон, часть кардиомиоцитов находилась в состоянии глыбчатого распада и миоцитолита. Цитохром с был распределен равномерно в цитозоле кардиомиоцитов.

Заключение. SkQ1 в концентрации 12 нг/мл проявил выраженные антиоксидантные свойства в отношении ишемизированного миокарда, тогда как концентрация 120 нг/мл усугубила окислительный стресс.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит к.б.н., в.н.с. НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского (МГУ имени М.В. Ломоносова) М.А. Скулачева за предоставление SkQ1 и консультацию по постановке эксперимента.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-278-280

Кардиометаболические факторы риска развития тяжелого течения COVID-19

Е.В. Стрюкова, А.Д. Худякова, А.А. Карасева, Л.В. Щербакова, И.И. Логвиненко

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия

Новая коронавирусная инфекция идентифицирована китайскими учеными в 2020 г. и получила название COVID-2019 (COrona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.), а вызывающий ее вирус – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1, 2]. Как и при других заболеваниях, существуют характеристики пациента, которые влияют на клинический риск и определяют тяжесть течения COVID-2019. Известно, что наличие метаболического синдрома является независимым фактором риска госпитализации во время COVID-19 [3]. Ранее существовавшие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, хронические заболевания почек, легких (особенно ХОБЛ), сахарный диабет, гипертония, иммуносупрессия, ожирение и серповидно-клеточная болезнь, предрасполагают пациентов к неблагоприятному клиническому течению коронавирусной инфекции [4].

Цель. Оценка риска развития тяжелого течения COVID-19 у мужчин и женщин в популяции г. Новосибирска.

Материал и методы. Одномоментное нерандомизированное обсервационное исследование проведено на базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). В исследование включено 270 реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции в возрасте 26–84 года (47,5 % мужчин), возраст $53,09 \pm 13,22$ года. В группу вошли пациенты, соответствующие следующим критериям: подписание информированного согласия на участие в исследовании, наличие COVID-19, подтвержденное обнаружением РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличием антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2, два месяца после реконвалесценции.

Пациентам проводился забор цельной венозной крови для определения содержания триглицеридов (ТГ). Биохимические исследования выполнялись в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. С использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) определялась концентрация ТГ прямым энзиматическим методом. Следующий этап включал проведение антропометрии с использованием механического ростомера, напольных весов, сантиметровой ленты. Окружность талии (ОТ) измерялась в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости в соответствии с протоколом сбора данных ВОЗ. Каждый пациент проходил анкетирование. Обследование больных проводилось стандартизированной бригадой скрининга.

После прохождения двух этапов обследования пациенты были разделены на три группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения у них новой коронавирусной инфекции по российским методическим рекомендациям «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 17.11.2021.

Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков (медиана (Me), квартили [25; 75]), критерии оценки статистических гипотез (непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения групп). Оценку относительного шанса (ОШ) тяжелого течения коронавирусной инфекции вычисляли с помощью логистического регрессионного анализа. Для определения порогового значения выдвигаемой шкалы риска использовался ROC-анализ с определением чувствитель-

ности и специфичности заявленного метода. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлены значения изучаемых показателей в зависимости от тяжести течения COVID-19.

Таблица 1

Характеристика пациентов по изучаемым параметрам и степени тяжести течения COVID-19

Параметр	Легкая степень тяжести (1) (n = 128)	Средняя степень тяжести (2) (n = 128)	Тяжелая степень (3) (n = 14)	p
Содержание ТГ: < 150 мг/дл ≥ 150 мг/дл	85 (66,4 %) 43 (33,6 %)	85 (66,4 %) 43 (33,6 %)	4 (28,6 %) 10 (71,4 %)	$p_{1-2} = 0,553$ $p_{1-3} = \mathbf{0,007}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,007}$
Содержание ТГ, мг/дл	106,85 [73,80; 169,35]	125,15 [86,83; 175,25]	205,65 [108,05; 332,00]	$p_{1-2} = 0,107$ $p_{1-3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,006}$
Пол: мужчины женщины	66 (51,6 %) 62 (48,4 %)	56 (43,8 %) 72 (56,2 %)	7 (50 %) 7 (50 %)	$p_{1-2} = 0,130$ $p_{1-3} = 0,567$ $p_{2-3} = 0,432$
ОТ, см	94,00 [86,13; 105,00]	99,00 [87,00; 110,00]	105,00 [98,25; 110,50]	$p_{1-2} = \mathbf{0,043}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} = 0,285$
ОТ: < 88 у женщин и < 102 у мужчин ≥ 88 у женщин и ≥ 102 у мужчин	68 (53,1 %) 60 (46,9 %)	47 (36,7 %) 81 (63,3 %)	3 (21,4 %) 11 (78,6 %)	$p_{1-2} = \mathbf{0,006}$ $p_{1-3} = \mathbf{0,023}$ $p_{2-3} = 0,202$
Наличие сахарного диабета 2 типа	12 (9 %)	16 (13 %)	5 (35 %)	$p_{1-2} = 0,549$ $p_{1-3} = \mathbf{0,014}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,036}$
Возраст, лет	49,50 [40,00; 62,75]	55,00 [46,00; 65,75]	57,50 [47,50; 65,00]	$p_{1-2} = \mathbf{0,019}$ $p_{1-3} = 0,131$ $p_{2-3} = 0,755$

Таблица 2

Результаты логистического регрессионного анализа: шанс наличия тяжелого течения COVID-19 в зависимости от изучаемых параметров

Параметр	ОШ (95 % ДИ)			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
Уровень ТГ: < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)	1,0 4,94 (1,47–16,68), $p = 0,010$	1,0 4,52 (1,32–15,44), $p = 0,016$	1,0 4,94 (1,47–16,68), $p = 0,010$	1,0 4,73 (1,35–16,64), $p = 0,015$
ОТ: < 102 см у мужчин и < 88 см у женщин ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин	1,0 4,17 (1,11–15,69), $p = 0,035$	1,0 3,61 (0,92–14,16), $p = 0,065$	1,0 4,19 (1,11–15,90), $p = 0,035$	1,0 3,66 (0,93–14,39), $p = 0,063$
СД: отсутствие наличие	1,0 5,32 (1,53–18,48), $p = 0,014$	1,0 4,51 (1,13–17,94), $p = 0,033$	1,0 5,32 (1,53–18,48), $p = 0,009$	1,0 4,50 (1,13–17,94), $p = 0,033$

Примечание. Модель 1 – однофакторный логистический регрессионный анализ, Модель 2 – каждый параметр стандартизован по возрасту, Модель 3 – каждый параметр стандартизован по полу, Модель 4 – каждый параметр стандартизован по полу и возрасту; ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Анализ ассоциаций факторов риска и тяжести COVID-19 в исследуемой группе пациентов проведен как унивариантным, так и мультивариантным регрессионным анализом с учетом возраста и пола. Оценка отдельных факторов риска позволила выявить статистически значимую связь тяжелого течения COVID-19 с возрастом, наличием сахарного диабета 2 типа в анамнезе, уровнем триглицеридов, окружностью талии (табл. 2).

Заключение. Более тяжелое течение перенесенной коронавирусной инфекции встречалось в 4,9 раза чаще при уровне ТГ более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), ОТ \geq 102 см у мужчин и \geq 88 см у женщин, наличии сахарного диабета.

Финансирование. Работа проведена при поддержке стипендии президента РФ СП-2974. 2022.4.

Литература

1. WHO. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>

2. Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. *Бюллетень сибирской медицины*, 2021; 20 (1): 147–157. doi: 10.20538/1682-0363-2021-1-147-157
3. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., de Cobelli F., Ruggeri A., Galli L., Conte C., de Lorenzo R., Poli A., Ambrosio A., Signorelli C., Bossi E., Fazio M., Tresoldi C., Colombo S., Monti G., Fominskiy E., Franchini S., Spessot M., Martinenghi C., Carlucci M., Beretta L., Scandroglio A.M., Clementi M., Locatelli M., Tresoldi M., Scarpellini P., Martino G., Bosi E., Dagna L., Lazzarin A., Landoni G., Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin. Immunol.*, 2020; 217: 108509. doi: 10.1016/j.clim.2020.108509
4. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-280-281

Клинико-гемодинамические особенности и частота осложнений у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

И.Н. Суспицына, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия

В основе развития инфаркта миокарда (ИМ) чаще лежит атеросклеротическое поражение коронарного русла, тем не менее у части лиц с подтвержденным ИМ по данным коронароангиографии выявляются стенозы коронарных артерий (КА) менее 50 %. Клинико-гемодинамические особенности течения заболевания у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА остаются недостаточно изученными в настоящее время и переставляют интерес для современной кардиологии.

Материал и методы. Проанализировано 7930 историй болезни пациентов с подтвержденным ИМ. В исследование включены 158 человек без обструктивного поражения КА по данным коронароангиографии (ИМ типа MINOCA – основная группа) и 150 лиц с ИМ и обструктивным поражением коронарного русла (группа сравнения). У всех пациентов оценивались анамнез, показатели углеводного, липидного обмена, уровень тропонина, проводилась ЭхоКГ, коронароангиография, ЭКГ.

Результаты. Частота встречаемости ИМ типа MINOCA в целом соответствует общемировым данным – 1,9 %. Пациенты с ИМ и обструктивным поражением коронарного русла были старше лиц основной группы ($58,9 \pm 0,63$ и $55,2 \pm 1,1$ года соответственно, $p = 0,003$). ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) диагностирован чаще у пациентов с обструктивным поражением КА ($p = 0,009$). ИМ с формированием зубца Q также подтвержден у большей части пациентов с обструктивным поражением КА – 103 (69 %), тогда как в группе без обструктивного коронарного атеросклероза больных с Q-ИМ было значительно меньше – 53 (34 %) ($p = 0,000$). Уровень тропонина I при поступлении у пациентов основной группы составил $0,88 \pm 0,14$ нг/мл, в динамике – $5,67 \pm 0,9$ нг/мл; в группе сравнения – соответственно $2,95 \pm 0,36$ нг/мл ($p = 0,000$) и $17,7 \pm 1,6$ нг/мл ($p = 0,000$). Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в основной группе была $61,1 \pm 0,8$ %, у пациентов с обструктивным поражением КА –

56,2 ± 0,7 % ($p = 0,000$). При этом у статистически значимого большинства пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА выявлено 3 и более зоны гипокинезов ЛЖ ($p = 0,000$). У 32 (20,3 %) пациентов основной группы и 47 (31,3 %) группы сравнения ($p = 0,026$) течение заболевания осложнилось нарушениями ритма сердца. Острая сердечная недостаточность диагностирована у 20 (12,7 %) больных с ИМ без обструктивного поражения КА, в группе сравнения – у 57 (38 %) ($p < 0,001$). Острая сердечная недостаточность (ОСН) стадии Killip II выявлена у 14 (9 %) пациентов основной группы, Killip III – у 5 (3 %), кардиогенный шок диагностирован у одного (0,6 %) больного. В группе сравнения пациентов с ОСН было значительно больше: кардиогенный шок выявлен у 8 (5,3 %) ($p = 0,042$) пациентов, отек легких у 15 (10 %) ($p = 0,037$), ОСН на стадии Killip II – у 34 (22,7 %) ($p = 0,0003$). Постинфарктную стенокардию чаще имели пациенты с ИМ и обструктивным атеросклерозом – 40 (26,7 %),

в основной группе – 9 (5,7 %) ($p < 0,001$). Течение заболевания осложнилось формированием острой аневризмы ЛЖ у 11 (6,96 %) пациентов основной группы и у 28 (18,7 %) лиц группы сравнения ($p = 0,002$).

Заключение. Частота встречаемости ИМ без обструктивного поражения составляет 1,9 % случаев. Пациенты с ИМ без обструктивного поражения оказались моложе больных с обструктивным атеросклерозом, у них реже диагностирован ИМпST, ИМ с зубцом Q. У больных с обструктивным поражением оказалось более высоким содержание тропонина I при поступлении и в динамике. Уровень ФВ ЛЖ был сохраненным в обеих группах с более низким показателем у пациентов группы сравнения. Наиболее частыми осложнениями у пациентов с ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий были острая сердечная недостаточность (12,7 %), аневризма левого желудочка (6,69 %) и нарушения ритма сердца (20,3 %).

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-281-282

Телемедицинские консультации при остром коронарном синдроме: опыт работы центра в Алтайском крае

И.Н. Суспицына, И.А. Сукманова

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются в числе самых распространенных и занимают лидирующее место в общей статистике смертности как в нашей стране в целом, так и в Алтайском крае в частности. С целью увеличения доступности высококвалифицированной узкоспециализированной помощи пациентам нашего региона в Алтайском краевом кардиологическом диспансере (АККД) используют телемедицинские технологии.

Материал и методы. В целях совершенствования медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) с декабря 2018 г. на базе АККД начал свою работу консультативно-диагностический центр. За это время установлены правила взаимодействия медицинских организаций при оказании помощи пациентам с ОКС, определена схема прикрепления районов края к сосудистым центрам и межрайонным кардиологическим отделениям, разработан алгоритм ведения пациентов с ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST на догоспитальном и госпитальном этапах. Кроме того, с 2020 г. все бригады скорой медицинской помощи Алтайского края оснащены устройствами

для записи и дистанционной передачи кардиограммы – кардиометрами, которые автоматически передают ЭКГ на сервер АККД, где в режиме 24/7 работают врачи-консультанты.

Результаты. Уже за первый год работы консультативного центра количество переданных электрокардиограмм и проведенных консультаций выросло практически в 3 раза (с 4295 до 12434 ЭКГ и с 5012 до 14 217 консультаций). Увеличился поток пациентов, переведенных в стационары третьего уровня, на 876 человек (с 1932 до 2808). Соответственно снизился процент непрофильной госпитализации пациентов с ОКС с 13,8 до 5,4 %. Благодаря согласованной работе врачей-консультантов и бригад скорой медицинской помощи увеличилось число пациентов с ОКС, госпитализированных напрямую (без госпитализации в ЦРБ) в стационары третьего уровня (с 63 до 117). Увеличилось и число проведенных тромболитических терапий (ТЛТ) для лиц с ОКС с подъемом сегмента ST на 43,5 % (с 579 до 825), прежде всего за счет увеличения догоспитальной ТЛТ (на 57,5 %; с 306 до 475). Повысилось количество выполненных первичных чрескожных коронарных

вмешательств (ЧКВ) для пациентов со всеми типами ОКС до 69,9 % (с 906 до 1180 случаев). Для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST выросло число как фармакоинвазивных стратегий (ТЛТ с последующей ЧКВ) – с 30 до 35 %, так и проведенных первичных ЧКВ – на 480 случаев, до 93,1 % (с 1285 до 1765 лиц). Учитывая все вышеперечисленное, закономерно получены данные о снижении летальности у пациентов с инфарктом миокарда (для стационаров всех уровней с 12,3 до 10 %, для стационаров третьего уровня – с 6,2 до 4,4 %).

Заключение. Благодаря работе консультативного центра, прежде всего, увеличилось число

переданных ЭКГ и проконсультированных пациентов; возросло количество пациентов с ОКС, которые госпитализируются в стационары третьего уровня, минуя районные больницы. Также прослеживается динамика по увеличению числа как первичных ЧКВ для пациентов с ОКС, так и ТЛТ (в первую очередь догоспитальных), что является особенно актуальным для жителей отдаленных регионов края. Следовательно, количество лиц с ОКС в Алтайском крае, которым оказывается высокотехнологичная помощь, увеличивается, а значит, повышается доступность медицинской помощи.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-282-283

Маркеры иммунного воспаления у бессимптомных лиц с атеросклерозом: оценка прогностического значения

А.А. Тарасов, А.Р. Бабаева

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
г. Волгоград, Россия*

Целью исследования являлась разработка алгоритма стратификации 5-летнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОКС, фатальный и нефатальный ИМ, мозговой инсульт, развитие фибрилляции предсердий) у лиц с подтвержденным инструментальными методами бессимптомным атеросклерозом (БАС), не имеющих сопутствующих ССЗ и не страдающих СД, на основе анализа традиционных факторов риска и маркеров иммунного воспаления.

Материал и методы. Под наблюдением находились 114 лиц с БАС. Исходно оценивались традиционные факторы риска (пол, возраст, индекс курения, уровень общего холестерина, уровень САД, наличие абдоминального ожирения (АО) и уровень вч-СРБ) и при помощи ИФА определялись циркулирующие маркеры иммунного воспаления (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, суммарных антител к коллагену I и III типа, антител к сульфатированным гликозаминогликанам (сГАГ) и к гиалуроновой кислоте (ГК)). При помощи кластерного анализа определялся вклад традиционных факторов риска и маркеров иммунного воспаления в достижение большими конечных точек (ОКС, фатальный и нефатальный ИМ, мозговой инсульт, развитие фибрилляции предсердий) с последующим определением при помощи ROC-анализа наиболее эффективных показателей, вычислением дискриминационного значения и построением прогностической модели на основе профиля

традиционных ФР с включением в данную модель показателей циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления в качестве дополнительных реклассификаторов. Для сравнительной оценки эффективности использовались такие показатели, как RR, CI, HR и NNT.

Результаты. По результатам кластерного анализа при БАС наибольший вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вносили такие классические факторы риска, как возраст, индекс курения (ИК) и абдоминальное ожирение; среди циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления – уровни ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к сГАГ и ГК. По результатам ROC-анализа все классические факторы риска подтвердили свою эффективность (возраст с дискриминационным значением 57 лет, индекс курения с дискриминационным значением 15 пачколет и наличие абдоминального ожирения). Среди маркеров ЭД и иммунного воспаления эффективность подтвердили уровни аутоантител к ГК (дискриминант 1,82 U), суммарных антител к коллагену I и III типов (дискриминант 0,23 мкг/мл), сывороточная концентрация антител к сГАГ (дискриминант 1,7 U) и уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл). Нами установлено, что при БАС возраст старше 57 лет ассоциирован с 2,5-кратным (RR 2,53) увеличением 5-летнего риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 7,9; ИК более 15 пачколет – с 3,5-кратным (RR 3,50) достоверным увеличе-

нием риска при NNT 5,6, а наличие АО – с более чем 6-кратным (RR 6,92) увеличением риска при NNT 6,1. Профиль традиционных факторов риска при определенных нами дискриминационных значениях достоверно выявлял лиц с RR 4,82 (CI 2,00–11,61) при NNT 3,3.

Сывороточная концентрации аутоантител к ГК, превышающая 1,82 U, была ассоциирована с более чем 7-кратным (RR 7,51) достоверным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 4,5. Концентрации суммарных антител к коллагену I и III типов более 0,23 мкг/мл была ассоциирована с более чем 8-кратным (RR 8,33) достоверным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 3,4. Концентрации аутоантител к сГАГ более 1,7 U была ассоциирована с более чем 5-кратным (RR 5,14) достоверным увеличением 5-тилетнего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 4,3. Содержание ИЛ-1 β в сыворотке, превышающее 66 пг/мл, было ассоциировано с более чем 2-кратным (RR 2,82) достоверным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 7,0. При вклю-

чении в профиль традиционных факторов риска показателя антител к ГК выявляются лица с RR 6,6 (CI 3,01–14,51), NNT 2,0 и HR 1,40. При включении в профиль традиционных факторов риска показателя суммарных антител к коллагену выявляются лица с RR 7,28, CI (3,38–15,69) при одновременном снижении показателя NNT до 1,8 и HR 2,06. При включении уровня ИЛ-1 β выявляются лица с RR 8,50, CI (3,91–18,47), показателем NNT 1,7 и HR 2,00. При включении в профиль показателя уровня аутоантител к сГАГ выявляются лица с RR 7,14, (CI 3,19–15,97), показателем NNT 2,0 и HR 0,95.

Выводы. С целью выявления пациентов экстремального риска при БАС к профилю традиционных факторов риска, включающему возраст, ИК с определенными нами дискриминационными показателями, и наличие АО с практической точки зрения в качестве реклассификаторов наиболее эффективно использовать уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл; HR 2,0) и уровень суммарных а-К (дискриминант 0,23 мкг/мл; HR 2,1) как показателей с наилучшими аналитическими характеристиками.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-283-286

Индекс массы тела как фактор риска в оценке непосредственных результатов аортокоронарного шунтирования по технике MICSCAB (собственный опыт)

У.Ш. Тешаев¹, Р.Р. Ярбеков², Г.А. Нагаева³

¹ Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

² Республиканский специализированный центр хирургии им. В.В. Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан

³ СП ООО Многопрофильный медицинский центр «EzguNiyat», г. Ташкент, Узбекистан

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является самой частой кардиохирургической процедурой у взрослых пациентов [1]. Современное АКШ ориентировано на малую травматичность, в связи с чем сейчас активно проводятся исследования в направлении мини-инвазивной реваскуляризации миокарда (МИРМ). Направление МИРМ ориентировано на выполнение множественного АКШ через левую переднебоковую мини-торакотомия, одним из его подвидов является MICSCAB (Minimally Invasive Cardiac Surgery / Coronary Artery Bypass Grafting).

Согласно мнению большинства ученых, ожирение представляет собой независимый фактор риска основных коронарных событий и осложнений [2]. В связи с неуклонным ростом численности больных ИБС на фоне ожирения эти пациенты все чаще становятся кандидатами на проведение АКШ [3, 4]. Многими хирургами

ожирение рассматривается как предиктор развития неблагоприятных событий после реваскуляризации миокарда [5, 6]. По мнению других авторов, ближайшие результаты реваскуляризации больных с ожирением сопоставимы с результатами операции у больных, не страдающих ожирением [7, 8]. Неоднозначность мнений в данном вопросе способствовала проведению нашего исследования, целью которого было оценить эффективность и безопасность операции АКШ по MICSCAB у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла в сравнительном аспекте в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В исследование включен 41 мужчина с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Средний возраст обследуемых составил $62,8 \pm 6,7$ года. Всем пациентам проведены общеклинические лабо-

раторные и функциональные исследования, а также коронароангиография (КАГ) с уточнением локализации атеросклеротических поражений венечных артерий. Наличие или отсутствие ожирения определялось с помощью вычисления индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) [9]. Оценка проведенного АКШ включала в себя следующие параметры: время самой операции, время нахождения больного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в отделении реанимации и интенсивной терапии, в общем стационаре, а также среднее количество наложенных шунтов на одного больного. Функциональность наложенных кондуитов оценивалась посредством флоуметрии. Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm средняя ошибка средней ($M \pm m$). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для проведения сравнительного анализа техники операционного вмешательства по АКШ-MICSCAB с учетом ИМТ больные были разделены на две группы: 1-я группа – 20 больных с ИМТ < 30 кг/м² (т.е. без ожирения), 2-я группа – 21 больной с ИМТ ≥ 30 кг/м² (т.е. с наличием ожирения различной степени выраженности). Пациенты 2-й группы оказались на 2,7 года моложе, чем пациенты 1-й группы. По данным ЭКГ выявлено, что частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 уд/мин регистрировалась чаще среди лиц 2-й группы, при этом средняя ЧСС была у них на 7,7 уд/мин больше, чем в группе сравнения. Однако параметры внутрисердечной гемодинамики в сравнительном аспекте оказались лучше, чем в 1-й группе, но различия не достигали уровня достоверности (табл. 1). Оценка

Таблица 1

Сравнительная характеристика общеклинических и ангиографических данных пациентов в зависимости от уровня ИМТ

Признак	1-я группа (ИМТ < 30 кг/м ² , $n = 20$)	2-я группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ² , $n = 21$)	p
Возраст, лет	64,0 \pm 8,4	61,3 \pm 8,7	0,824
ИМТ, кг/м ²	26,3 \pm 1,5	34,0 \pm 2,6	0,015
Наличие ожирения, n (%)	0	21 (100)	0,0000
Ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34 кг/м ²)	0	7 (33,3)	0,0046
Ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39 кг/м ²)	0	14 (66,7)	0,0000
Ожирение 3-й степени (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	0	0	
ЧСС, уд/мин	65,3 \pm 3,0	73,0 \pm 4,6	0,170
ЧСС > 90 уд/мин, n (%)	4 (20,0)	7 (33,3)	0,336
КДО, мл	161,9 \pm 45,2	156,9 \pm 35,5	0,931
КСО, мл	94,1 \pm 36,2	89,7 \pm 35,3	0,931
ФВ ЛЖ, %	53,2 \pm 11,7	57,2 \pm 10,3	0,799
ФВ ЛЖ ≤ 55 %, n (%)	12 (60,0)	11 (52,4)	0,624
ИФ, ед.	0,43 \pm 0,12	0,57 \pm 0,10	0,415
ИФ $< 0,5$ ед., n (%)	15 (75,0)	2 (9,5)	0,0000
Стеноз ПМЖА, %	88,7 \pm 4,3	85,0 \pm 5,4	0,595
Стеноз ОВ, %	80,0 \pm 7,6	88,5 \pm 6,8	0,410
Стеноз ПКА, %	85,3 \pm 5,8	85,7 \pm 5,7	0,961
Стеноз ЗМЖВ, %	0	0	
Стеноз ДВ, %	82,2 \pm 2,7	0	
Стеноз АИ, %	0	91,4 \pm 3,7	
Случаи поражения ПМЖА, n (%)	20 (100)	21 (100)	
Случаи поражения ОВ, n (%)	7 (35,0)	10 (47,6)	0,4123
Случаи поражения ПКА, n (%)	7 (35,0)	10 (47,6)	0,4123
Случаи поражения ЗМЖВ, n (%)	0	0	
Случаи поражения ДВ, n (%)	5 (25,0)	1 (4,8)	0,067
Случаи поражения АИ, n (%)	1 (5,0)	4 (19,0)	0,170
SYNTAX, баллов	27,3 \pm 5,2	29,9 \pm 4,5	0,707

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; КДО и КСО – соответственно конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ; ФВ – фракция выброса; ИФ – изгоняемая фракция; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОВ – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; АИ – arteria intermedia; p – достоверность различий между сравниваемыми группами.

данных КАГ позволила установить, что, несмотря на сопоставимость стенотических сужений (в среднем более 80–85 %), лица с повышенным ИМТ характеризовались бóльшим количеством поражений сосудистого русла и, соответственно, бóльшим количеством баллов по шкале SYNTAX (различия статистически не значимы) (см. табл. 1).

Непосредственный анализ характеристик проведенных оперативных вмешательств в зависимости от уровня ИМТ показал, что у лиц 2-й группы было установлено большее количество шунтов ($p = 0,747$), длительность операции оказалась более продолжительной (на 19,4 мин дольше, чем в 1-й группе, $p = 0,438$), что, в свою очередь, потребовало большего времени на ИВЛ (на 28,3 мин, $p = 0,260$). Средняя длительность операций по технике MICSCAB в целом по группе составила $179,3 \pm 41,4$ мин, при этом общая кровопотеря равнялась $215,7 \pm 67,3$ мл (в 1-й группе – $196,6 \pm 63,4$ мл, во 2-й группе – $237,8 \pm 66,6$ мл; $p = 0,657$). Дренажной кровопотери, что могло бы потребовать рестернотомии, не отмечено. Частота применения донорских компонентов крови после операции составила 17,1 % (7 человек), из которых 71,4 % были пациенты из 2-й группы ($p = 0,240$).

По данным флоуметрии, все наложенные кондуиты характеризовались хорошей проходимостью (табл. 2), величина Q_{mean} в обеих группах составила ≥ 20 мл/мин, $P_i \leq 5$ ед.

Критериями оценки эффективности хирургического лечения пациентов были госпитальная летальность, кардиальные и некардиальные осложнения, развившиеся в период общего пребывания больных в стационаре. Оценка результатов показала, что у шести пациентов (14,6 %) после операции были выявлены нарушения ритма сердца (НРС), купированные соответствующей терапией и представленные четырьмя (9,7 %) случаями фибрилляции предсердий (ФП) (по 2 в каждой группе) и двумя (4,9 %) случаями желудочковых экстрасистол

(ЖЭ) (по 1 в каждой группе). Послеоперационного инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности и других кардиальных осложнений у больных, перенесших АКШ по технике MICSCAB, диагностировано не было.

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре после проведенных вмешательств составила в 1-й группе $5,67 \pm 0,49$ дня, во второй $6,00 \pm 0,73$ дня ($p = 0,709$). Перед выпиской из стационара больным еще раз проводилось ЭхоКГ-исследование. Со стороны линейных и объемных показателей существенной динамики выявлено не было. Тем не менее наблюдалось некоторое улучшение систолической функции. В частности, отмечался статистически незначимый прирост ФВ ЛЖ (в 1-й группе на 2,7 %, во второй на 1,5 %). Обращает на себя внимание то, что показатель ИФ в 1-й группе увеличился на 0,05 ед., а во второй уменьшился на 0,02 ед., что, возможно, обусловлено наличием ожирения.

Внутригрупповой анализ данных пациентов с наличием ожирения в зависимости от градаций ИМТ существенных различий не выявил. Возможно, это было обусловлено малой численностью выборки, но не исключается и то, что среди лиц 2-й группы не было больных с ИМТ $\geq 40,0$ кг/м².

На сегодняшний день ожирение стремительно «молодеет». И вот уже многие подростки в возрасте от 12 до 17–18 лет страдают этой патологией [10, 11]. Одним из частых проявлений кардиальной патологии при ожирении являются различные аритмии сердца: повышенная частота ЖЭ и наджелудочковых экстрасистол, ФП, блокада синусового узла и АВ-соединения у лиц с ожирением, протекающим в рамках МС. Существует большое количество публикаций, свидетельствующих о том, что ожирение является фактором, предрасполагающим к ФП [12, 13]. В нашем исследовании, пациенты с ИМТ ≥ 30 кг/м² характеризовались бóльшей (на 13,3 %) встречаемостью тахикардий, нежели па-

Таблица 2

Сравнительная оценка основных флоуметрических данных

Признак	1-я группа (ИМТ < 30 кг/м ²), n = 20	2-я группа (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n = 21	p
Q_{mean} , мл/мин	$28,5 \pm 6,9$	$24,6 \pm 8,3$	0,719
P_i , ед.	$2,5 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1,9$	0,899
DF, %	$66,5 \pm 7,3$	$68,9 \pm 8,2$	0,828

Примечание. Q_{mean} – средняя объемная скорость кровотока; P_i – индекс пульсации; DF («predominantly diastolic flow») – доля диастолического объемного кровотока в общем объеме кровотока за один сердечный цикл; p – достоверность различий между сравниваемыми группами.

пациенты группы сравнения. Другие виды НРС (ФП и ЖЭ) отмечались в одинаковых пропорциях, независимо от уровня ИМТ, и их частота в общей выборке не превышала 10 %.

Принято считать, что ожирение отрицательно влияет на исход хирургического вмешательства, но доказательств этому мало. Мнения клиницистов в отношении развития ближайших послеоперационных осложнений у больных с ожирением крайне противоречивы. Одни авторы утверждают, что ожирение, в особенности выраженное, приводит к значительному увеличению госпитальных послеоперационных осложнений, включая смертность. По мнению других авторов, результаты реваскуляризации больных с ожирением и без него сопоставимы [10–12]. Ожирение описано как ФР ИБС, но несколько исследований показали, что ожирение может не быть ФР серьезных неблагоприятных исходов после операции на сердце [13]. Наше исследование показало, что высокий ИМТ не увеличивал количество осложнений после операции на сердце, а также не являлся предиктором какого-либо из послеоперационных осложнений, но сопровождался несколько большей кровопотерей и большей потребностью в использовании послеоперационных донорских компонентов крови.

Полученные нами результаты способствуют положительному заключению по использованию данной методики, в том числе и у больных с повышенным уровнем ИМТ (т.е. с ожирением 1–2-й степени).

Заключение. Пациенты с наличием ожирения, несмотря на хороший непосредственный прогноз проведенных АКШ-МІССАВ, характеризовались несколько большим объемом общей кровопотери и более частым послеоперационным применением донорских компонентов крови, а также сравнительно худшими данными флуориметрии (все $p > 0,05$). Тем не менее у больных ИБС с ожирением вмешательство АКШ-МІССАВ может рассматриваться в качестве операции выбора, ввиду ее малой травматичности и хорошего непосредственного прогноза.

Литература

1. Combest S., Hantler C.V. Coronary artery bypass grafting (CABG). In: Bready L.L., Dillman D., Noorily S.H., editors. Decision making in anesthesiology. 4th ed. Philadelphia: Mosby, Inc., 2007: 282–285.
2. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Рос. кардиол. журн.*, 2012; (4): 93–99.
3. Овесян З.Р., Верне Ж.Ш., Рафаэли Т.Р., Исаева И.В. Результаты прямой реваскуляризации миокарда у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Клин. медицина*, 2006; (5): 47–51.
4. Дюжиков А.А., Карташов А.А. Влияние ожирения и ранних нарушений углеводного обмена на эффективность аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Практич. медицина*, 2013; (2): 66–71.
5. Сигаев И.Ю., Казарян А.В., Керен М.А. Влияние ожирения на эффективность аортокоронарного шунтирования у больных ИБС. *Анналы хирургии*, 2010; (1): 41–46.
6. Сигаев И.Ю., Какителашвили М.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В. Роль ожирения в развитии осложнений ближайшего послеоперационного периода у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование. *Анналы хирургии*, 2008; (5): 14–18.
7. Badrudin D., Khaliel F., Cartier R. Obesity paradox in off-pump coronary artery bypass surgery: does it benefit the elderly? *Ann. Thorac. Surg.*, 2016; 102 (6): 1974–1980. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.005
8. Квиткова Л.В., Бородкина Д.А., Груздева О.В., Силонова А.А., Жаркова О.Н., Барбараш О.Л. Метаболические признаки абдоминального ожирения у больных острым инфарктом миокарда с нормальной и повышенной массой тела. *Проблемы эндокринологии*, 2012; (4): 27–31.
9. WHO STEPS chronic disease risk factor surveillance. Egypt STEPS survey, 2011–2012. www.who.int/chp/steps. Fact sheet 6 – 3с – 1.
10. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Лазебникова С.В., Дронова Е.Г. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением. *Проблемы эндокринологии*, 2003; 49 (4): 22–25.
11. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г., Ледовая А.В., Макиенко В.В., Федорова Н.В. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та*, 2017; 9 (1): 21–27.
12. Цыпленкова Н.С., Панова Е.И., Кичигин В.А., Доманова Т.Г. Связь массы тела с особенностями сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией. *Вестн. Чуваш. ун-та*, 2013; (3): 563–567.
13. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T., Darbar D., Roden D.M., Sasaki S., Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*, 2008; 117 (10): 1255–1260. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466

Клинические проявления COVID-19 со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями через 1 и 3 месяца после выписки из стационара

А.Р. Тяпаева, О.Н. Семенова, Ю.В. Булаева, Е.А. Наумова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, г. Саратов, Россия

По данным различных исследований, новая коронавирусная инфекция чаще и тяжелее поражала пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом. Именно поэтому данная группа представляет наибольший интерес для изучения и наблюдения.

Цель. Изучить у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции средней степени тяжести, динамические изменения клинических проявлений COVID-19 со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем (ССС) через 1 и 3 месяца после выписки.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с ССЗ, госпитализированные по поводу подтвержденной методом ПЦР-диагностики коронавирусной инфекции средней степени тяжести. Критерии включения: возраст 18–75 лет, стабилизация состояния. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, невозможность подписать информированное согласие, тяжелая степень заболевания, дыхательная недостаточность III степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA, тяжелая деменция. Во время включения проводился детальный опрос о имеющихся ССЗ, о клинической картине, особенностях течения COVID-19, физикальный осмотр. Через 1 и 3 месяца после выписки оценивалась динамика симптомов заболевания со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, появление новых, ранее не зарегистрированных симптомов. Оценивалось психическое состояние по данным опросника тревоги и депрессии HADS.

Результаты. Согласились на участие в исследовании 88 респондентов инфекционного госпиталя, среди которых преобладали женщины (58 человек). Абсолютное большинство – пациенты средней и старшей возрастной группы (51–60 лет – 31,9 %, 61–70 лет – 38,6 %, 71–75 лет – 22,7 %). Среди ССЗ наиболее распространены артериальная гипертония (52,3 %), ишемическая кардиомиопатия (47,7 %), ХСН 2–3 ФК по NYHA (45,5 %), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (9,1 %), постоянная форма фибрилляции предсердий (9,1 %), сте-

нокардия напряжения 2–3 ФК (6,8 %). Среди сопутствующей патологии наиболее часто выявлялись ожирение (66,0 %), сахарный диабет (22,7 %), узловой зоб (25,0 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей (20,5 %). Все пациенты, находившиеся на госпитализации, имели среднюю степень тяжести заболевания согласно временным рекомендациям Министерства здравоохранения РФ 9 пересмотра.

Во время госпитализации наблюдались как типичные проявления коронавирусной инфекции: кашель, одышка, заложенность в грудной клетке, снижение и/или потеря остроты обоняния и вкуса, повышение температуры тела, так и реже встречающиеся в литературе: обильное потоотделение, парестезии. Стоит отметить обилие клинических проявлений со стороны нервной системы. Довольно часто пациенты предъявляли жалобы на чувство страха и тревожности (66,0 %), нарушения сна (56,8 %) в виде бессонницы, частых ночных пробуждений, снижение памяти (52,3 %), головокружение (52,3 %), выраженные головные боли, не поддающиеся купированию анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (22,7 %), заторможенность (61,0 %), нарушение ориентации в месте и времени (22,7 %), а в ряде случаев даже галлюцинации (9,1 %). Во время госпитализации по данным опросника HADS субклинически и клинически выраженная тревога зафиксирована у 4,6 и 2,3 %, депрессия – у 15,9 и 6,8 % лиц соответственно, через 1 месяц – у 11,1 и 8,3 %, у 19,5 и 19,5 % соответственно, через 3 месяца – у 11,1 и 5,6 %, у 17,8 и 2,8 % соответственно. Динамика симптомов через 1 и 3 месяца после выписки представлена в таблице.

Обращает на себя внимание обилие симптомов со стороны нервной системы через 1 и 3 месяца после выписки. Вероятно, это связано с длительной персистенцией вируса в тканях, в том числе и нервной системы. Более того, через 1 месяц после выписки были зарегистрированы симптомы поражения систем органов, не встречавшиеся на госпитальном этапе. Так, 19,5 % опрошенных отметили появление не зарегистрированной ранее одышки при физиче-

Изменение симптомов по системам органов через 1 и 3 месяца после выписки из стационара по сравнению с периодом госпитализации, n, %

Симптом	Во время госпитализации (n = 88)	Через 1 месяц после выписки (n = 72)	Через 3 месяца после выписки (n = 72)	p_1	p_2
Сердечно-сосудистая система					
Повышение артериального давления	46 (52,3)	26 (36,0)	36 (50,0)	0,06	0,0001
Эпизоды гипотонии	14 (16,0)	6 (8,3)	0	0,15	0,0008
Тахикардия	52 (59,1)	24 (33,3)	10 (13,9)	0,02	0,0001
Чувство перебоев в работе сердца	2 (2,3)	2 (2,8)	2 (2,8)	0,84	0,0001
Нервная система					
Чувство страха и тревожности	58 (66,0)	26 (36,0)	6 (8,3)	0,02	0,006
Заторможенность	54 (61,0)	30 (41,7)	6 (8,3)	0,02	0,002
Нарушение сна	50 (56,8)	46 (63,9)	28 (38,9)	0,36	0,0001
Снижение памяти	46 (52,3)	40 (55,5)	26 (36,0)	0,56	0,0001
Головокружение	46 (52,3)	0	0	0,02	0,0001
Сильные головные боли	20 (22,7)	0	0	0,02	0,0001
Дезориентация в месте и времени	20 (22,7)	0	0	0,02	0,0001
Галлюцинации	8 (9,1)	0	0	0,01	0,0001
Парестезии	8 (9,1)	0	0	0,01	0,0001
Нервозность	4 (4,5)	2 (2,3)	2 (2,3)	0,56	
Снижение/исчезновение обоняния	48 (54,5)	4 (5,5)	4 (5,5)	0,01	0,0001
Снижение / исчезновение вкуса	46 (52,3)	4 (5,5)	4 (5,5)	0,01	0,0001
Снижение / исчезновение слуха	2 (2,3)	0	0	0,01	0,0001

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий в период госпитализации и через 1 месяц, p_2 – статистическая значимость различий через 1 месяц и 3 месяца.

ской нагрузке, 38,9 % предъявляли жалобы на заметное, не выявляемое ранее, выпадение волос (чаще это были женщины), сохранявшееся у 30,6 % на протяжении трех месяцев.

Заключение. В течение одного и трех месяцев после выздоровления сохраняется длительное поражение сердечно-сосудистой и нервной систем. Наиболее значимы такие симптомы, как дестабилизация артериального давления, тахикардия, одышка, чувство страха и тревожности,

чувство заторможенности. Длительно сохраняются симптомы поражения центральной нервной систем в виде нарушения сна и снижения памяти. Выявляются новые симптомы со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, не встречавшиеся на госпитальном этапе. Наблюдается рост числа пациентов с субклинически и клинически выраженной депрессией через 1 месяц после выписки.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-288-290

Связь резистивных индексов почечных артерий с показателями системной гемодинамики у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

А.Ю. Фальковская, Т.Р. Рябова, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, Е.И. Солонская, А.А. Вторушина, С.А. Хунхинова, Н.И. Рюмшина, В.Ф. Мордовин

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) – ведущие кардиоваскулярные факторы риска [1, 2]. Особенно неблагоприятен прогноз у больных резистентной АГ

(РАГ), характеризующейся ускоренным и прогрессирующим поражением органов-мишеней [3]. Совершенствование инструментальных методов исследования существенно повысило возмож-

ности раннего выявления доклинических органических изменений [4–6]. Согласно проведенным исследованиям, измерение резистивных индексов почечных артерий (РИ ПА) может существенно повышать информативность скрининга поражений органов-мишеней у больных [7, 8]. Вместе с тем данные о связи РИ ПА с состоянием гемодинамики других регионов, в том числе органов-мишеней, в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД2 типа весьма ограничены.

Цель. Изучить возможные связи РИ с показателями кровотока в других сосудистых бассейнах у больных резистентной АГ в сочетании с СД2.

Материал и методы. В рамках одномоментного поперечного исследования проанализированы данные 74 больных истинной РАГ в сочетании с СД2 (возраст $59,1 \pm 8,6$ года, 28 мужчин (38 %), офисное артериальное давление (АД) (систолическое/диастолическое) $168,5 \pm 18,1/90,4 \pm 14,9$ мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $75,4 \pm 19,9$ мл/мин/ $1,73$ м², содержание HbA1c $7,0 \pm 1,3$ %, 16 больных (22 %) с почечной дисфункцией (хроническая болезнь почек С3 по KDIGO 2020), среднее количество антигипертензивных препаратов 4 (от 3 до 6) (бета-блокаторы принимали 82 % пациентов, антагонисты кальция – 80 %, ингибиторы АПФ/сартаны – 95 %, диуретики – 96 %, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 40 %), инсулинотерапию использовали 29 % больных). Всем пациентам проводили доплерографию почечных, внутренних сонных артерий (ВСА) и транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий (СМА) на аппаратах экспертного класса по стандартным методикам. Для анализа использовали усредненные для двух сторон показатели РИ. Дополнительно выполняли МРТ почечных артерий (Titan Vantage, Toshiba Medical, Япония; 1,5 Тесла). До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам (таблица), повышение резистивных индексов в ПА ассоциировалось с уменьшением их диаметра и сопровождалось

возрастанием внутрисосудистого сопротивления в церебральных и плечевых артериях. Из этого следует, что почечные резистивные индексы можно рассматривать в качестве комплексного показателя периферического сопротивления всего артериального русла (артерий как мышечно-эластического, так и мышечного типа). Аналогичные факты установлены для больных АГ [8], однако сведения о резистивных индексах у больных РАГ в сочетании с СД получены впервые. В опубликованных ранее работах обнаружено, что существенную роль в нарушении почечной гемодинамики играет симпатически-обусловленная вазоконстрикция [9]. Вполне вероятно, что аналогичная сосудистая реакция у больных РАГ носит генерализованный характер, что во многом может объяснять документированные нами корреляционные взаимосвязи. Аналогичные процессы могут не ограничиваться артериями среднего калибра и распространяться на микроциркуляторное русло. Об этом свидетельствуют результаты работы Т. Yao et al., установивших связь нарушения функции почек с патологией мелких сосудов головного мозга по данным МРТ [10]. Следует отметить, что периферическая вазоконстрикция и ремоделирование сосудов в виде уменьшения диаметра и утолщения стенки могут носить адаптивный характер, защищающий микроциркуляцию от повреждающего действия высокого АД и ограничивающий ткани от гиперперфузии [11].

Заключение. Повышение почечных резистивных индексов у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа ассоциируется с возрастанием внутрисосудистого сопротивления в церебральных и плечевых артериях. В связи с этим увеличение почечных резистивных индексов может быть индикатором повышения внутрисосудистого сопротивления всего артериального русла. Учитывая связь РИ ПА с выраженностью симпатической активности, предметом будущих исследований может стать изучение влияния на РИ ПА ренальной денервации, которая убедительно продемонстрировала свою эффективность не только в отношении снижения АД [12–18], но и как симпатолитическая процедура [19].

Корреляционные взаимосвязи РИ ПА с РИ в других бассейнах и диаметром ПА

Показатель	РИ магистральных ПА	РИ сегментарных ПА
РИ в СМА	$r = 0,62, p = 0,004$	$r = 0,65, p = 0,004$
РИ во ВСА	$r = 0,48, p = 0,040$	$r = 0,28, p = 0,280$
РИ в плечевой артерии	$r = 0,50, p = 0,015$	$r = 0,46, p = 0,038$
Диаметр ПА справа	$r = -0,68, p = 0,021$	$r = -0,65, p = 0,031$

Литература

- Murray C.J., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M., Borzouei S. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020; 396 (10258): 1223–1249. www.thelancet.com
- Васильцева О., Ворожцова И., Карпов Р. Венозная тромбоемболия: многогранность факторов риска. *Врач*, 2014; (8): 5–9.
- Daugherty S.L., Dowers P.J., Magid D.J., Tavel H.M. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 2012; 125: 1635–1642. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
- Усов В.Ю., Рюмшина Н.И., Багрий А.Э., Сухарева А.Е., Максимова А.С., Сеницын В.Е., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И. МР-томографическая контраст-усиленная визуализация стенки аорты как показатель риска развития острых ишемических повреждений головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *REJR*, 2020; 10 (4): 108–119. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-108-119
- Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при неструктурном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; (12): 181–188. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4746
- Ivanov M.L., Enshin S.I., Avdeeva D.K., Yuzhakov M.M., Kodermiyatov R.E., Tsoi E.I. Wearable nanosensor-based hardware and software complex for dynamic cardiac monitoring. *J. Phys.: Conf. Series*, 2019; 1327: 012029. doi: 10.1088/1742-6596/1327/1/012029.
- Delsart P., Vambergue A., Ninni S., Machuron F., Lelievre B., Ledieu G., Fontaine P., Merlen E., Frimat M., Glowacki F., Montaigne D., Mounier-Vehier C. Prognostic significance of the renal resistive index in the primary prevention of type II diabetes. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2020; 22 (2): 223–230. doi: 10.1111/jch.13819
- Andrikou I., Tsioufis C., Konstantinidis D., Kasiakogias A., Dimitriadis K., Leontsinis I., Andrikou E., Sanidas E., Kallikazaros I., Tousoulis D. Renal resistive index in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2018; 20 (12): 1739–1744. doi: 10.1111/jch.13410
- Bardelli M., Jensen G., Volkmann R., Caidahl K., Aurell M. Experimental variations in renovascular resistance in normal man as detected by means of ultrasound. *Eur. J. Clin. Invest*, 1992; 22 (9): 619–624. doi: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01514.x
- Yao T., Song G., Li Y., Wang D. Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease. *Ren. Fail.*, 2021; 43 (1): 255–263. doi: 10.1080/0886022X.2021.1873804
- Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с англ. Ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагудза, А.Е. Умрюхин. М.: Логосфера. 2018. 1328 с.
- Чепурной А.Г., Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Корсунский Д.В. Влияние различных методик радиочастотной симпатической денервации почечных артерий на эффективность процедуры. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2021; 14 (5): 428–433. doi: 10.17116/kardio202114051428
- Гапон Л.И., Микова Е.В., Криночкин Д.В., Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*, 2021; 18 (3): 153–160. doi: 10.26442/2075082X.2021.3.201090
- Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., Панарина С.А., Зверев Д.А., Авдонина Н.Г., Звартау Н.Э., Конради А.О. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*, 2021; 27 (3): 318–332. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332
- Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. *Фундамент. и клин. медицина*, 2019; 4 (4): 78–88. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения. *Системные гипертензии*, 2020; 17 (1): 46–50. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200077
- Mahfoud F., Kandzari D.E., Kario K., Townsend R.R., Weber M.A., Schmieder R.E., Tsioufis K., Pocock S., Dimitriadis K., Choi J.W., East C., D'Souza R., Sharp A.S.P., Ewen S., Walton A., Hopper I., Brar S., McKenna P., Fahy M., Bohm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2022; 399 (10333): 1401–1410. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X
- Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторирования артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*, 2015; 30 (3), 41–44.
- Seravalle G., D'Arrigo G., Tripepi G., Mallamaci F., Brambilla G., Mancina G., Zoccali C. Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: a time-integrated analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2017; 32 (8): 1351–1356. doi: 10.1093/ndt/gfx200

Уровень адипокинов и адипоцитокинов у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне абдоминального ожирения

В.С. Шрамко, Е.В. Стрюкова, О.В. Тимошенко, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия

Группа Global Burden of Disease подсчитала, что повышенные значения индекса массы тела (ИМТ) стали причиной 4 миллионов смертей в 2015 г., причем две трети этого числа приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Ожирение тесно связано с дислипидемией, избыток жировой ткани в организме – с неблагоприятным уровнем адипокинов и адипоцитокинов.

Цель. Изучить содержание адипокинов и адипоцитокинов, а также их ассоциации с нестабильными атеросклеротическими бляшками у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне абдоминального ожирения.

Материал и методы. В исследование включены 82 мужчины в возрасте 40–77 лет с коронарным атеросклерозом, перенесших эндартерэктомию из коронарной артерии/артерий. Согласно гистологическому анализу бляшек обследованные разделены на две группы: 37 мужчин (45 %) с нестабильными атеросклеротическими бляшками, 45 мужчин (55 %) со стабильными бляшками в коронарных артериях. Ожирение устанавливалось при ИМТ ≥ 30 кг/м². Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 определяли

уровень адипокинов и адипоцитокинов в крови (С-пептид, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, интерлейкин-6 (ИЛ-6), инсулин, лептин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)).

Результаты. У пациентов с ожирением и нестабильными бляшками содержание С-пептида ($p = 0,046$), ФНО- α ($p = 0,004$) и ИЛ-6 (0,05) было в 1,8, 1,6 и 2,8 раза больше соответственно, чем у пациентов с ожирением и со стабильными бляшками, уровень глюкагона и инсулина – ниже в 4,1 и 1,8 раза соответственно. Шанс наличия нестабильной бляшки увеличивается с повышением концентрации ФНО- α на 49 % у пациентов с ожирением и уменьшается с увеличением содержания инсулина на 3 % у пациентов без ожирения.

Заключение. Уровень С-пептида, ИЛ-6, ФНО- α повышен у пациентов с нестабильными бляшками и ожирением, в то время как содержание инсулина и глюкагона увеличено у больных со стабильными бляшками без ожирения.

Финансирование. Работа проведена в рамках гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

РАБОТЫ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
В РАМКАХ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-292-295

Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов
с острой сердечной недостаточностью

Д.П. Голубовская, И.Р. Олейник, В.Н. Каретникова

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Кемерово, Россия

Сердечная недостаточность (СН) — одна из серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения во всем мире, которая охватывает более 26 млн человек [1]. Имеющиеся в настоящее время данные о том, что глифлозины улучшают прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой [2, 3] и сохранной фракцией выброса (ФВ) [4], независимо от статуса углеводного обмена, позволяют предположить потенциальную пользу от приема глифлозинов у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). В отличие от ХСН, на современном этапе отсутствует доказательная база эффективности терапии, улучшающей исходы при ОСН. Наиболее часто острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) в анамнезе у пациента свидетельствует о неблагоприятном прогнозе с дальнейшим прогрессированием ХСН, ухудшением качества жизни и сокращением ее продолжительности [5]. Рецидивы ОДСН приводят к истощению функциональных резервов организма без возможности возврата к их исходному состоянию, в этой связи данная категория пациентов требует повышенного внимания. Возможность сократить продолжительность острого состояния, воздействовать на протекцию жизненно важных систем организма, снизить риски повторных госпитализаций и смертности от СН составляет основу высокоэффективного лечения таких пациентов.

Цель. Оценить клинические, гемодинамические, метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с ОСН.

Материал и методы. В исследование включены 33 пациента, поступивших с диагнозом ОСН [5], из них 25 (75,8 %) мужчин, 8 (24,2 %) женщин, возраст 63 [53; 67] года. Критериями

включения в исследование были: ОСН, впервые возникшая (*de novo*), либо острая декомпенсация ХСН, возраст от 18 до 85 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: ОСН по причине острого коронарного синдрома, некардиогенный отек легких, тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий, онкологические заболевания, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², сахарный диабет (СД) 1 типа, ранее прием глифлозинов/агонистов глюкагоноподобного пептида-1, беременность, тяжелая неврологическая патология.

Все участники исследования подписывали информированное согласие, протокол его проведения одобрен ученым советом и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 274 заседания от 27.10.2021).

Пациенты были разделены на две группы: основная группа ($n = 23$) весь период наблюдения принимала эмпаглифлозин в суточной дозе 10–25 мг дополнительно к базисной терапии, группа контроля ($n = 10$) — назначенную терапию без глифлозинов. Период наблюдения в настоящий момент составил 3 месяца и включал три контрольные точки: первые сутки госпитализации, 7–12-е сутки, 3 месяца наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-anamnestических, антропометрических данных, а также эффекта от принимаемой терапии.

Применялись стандартные методы статистического анализа. Для описания центральных тенденций использован расчет медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$). U-критерий Манна — Уитни или метод Колмо-

горова – Смирнова применялись для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, критерий Краскела – Уоллиса – для сравнения независимых групп, критерий Вилкоксона – для оценки значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке, критерий Фишера с двухсторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса – для анализа различий частот в двух независимых выборках; уровень значимости p принимался менее 0,05.

Результаты. При оценке портрета пациента с ОСН обращает на себя внимание наличие в анамнезе СД 2 типа у 24,2 % пациентов. В общей выборке с хронической болезнью почек в анамнезе было 30,3 % больных, с ожирением – 54,5 %, анемия встречалась у 36,4 %, при этом всего у 24,2 % участников проводился скрининг дефицита железа, больше половины больных были не обследованы по данному показателю. Более подробная информация представлена в табл. 1. Из 14 больных, имеющих показания для ТС, 61 % составляла основная группа. При поступлении пациенты имели следующие фенотипы: теплый и влажный – 93,9 %, холодный и влажный – 6,1 %. Более подробная клиническая картина острого состояния представлена в табл. 2.

ИМТ существенно не различался в обеих группах при поступлении ($p = 0,089$). В госпитальный период, на момент 2-й точки, ИМТ в динамике достоверно снизился как у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина, с 32 [28,4; 34,6] до 30 [26,2; 31,9] кг/м² ($p = 0,00003$), так и у не принимающих препарат, с 27,6 [24,2; 31,6] до 24 [23,7; 29] кг/м² ($p = 0,008$), при этом статистической разницы между группами не прослеживалось ($p = 0,102$). При оценке динамики ИМТ по трем точкам внутри каждой группы только в основной была достоверная динамика ИМТ ($p = 0,00005$). Учитывая, что в основной группе происходит непрерывное динамическое снижение ИМТ в течение трех месяцев, в отличие от группы контроля, можно предположить, что при большей выборке пациентов можно увидеть достоверную разницу между двумя группами. В 1-й контрольной точке в основной группе показатель ОТ/ОБ составлял 2,13 [2,02; 2,240], что выше по сравнению с группой контроля – 1,855 [1,68; 2,180]. Несмотря на то что к моменту выписки у пациентов основной группы отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) значительно больше ($p = 0,009$), чем в группе контроля, на всех трех контрольных точках в группе пациентов на эмпаглифлозине оно достоверно снижалось ($p = 0,00001$), а у больных, не принимающих эмпаглифлозин,

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОСН

Показатель	Значение, n (%)
Заболевание ШЖ есть	3 (9,1)
Заболевания ШЖ нет	30 (90,9)
Синусовый ритм	24 (72,7)
Ритм ФП/ТП	9 (27, 3)
СН <i>de-novo</i>	3 (9,1)
Декомпенсированная ХСН	30 (90,9)
Генез ХСН	
Генез ХСН – ИБС	21 (63,6)
Генез ХСН – ДКМП	3 (9,1)
Генез ХСН – ГКМП	1 (3)
Генез ХСН – ВПС/ППС	2 (6,1)
Генез ХСН – вторичная КМП	1 (3)
Генез ХСН – НРС/блокады	2 (6,1)
Эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе за последние 6 месяцев	13 (39,4)
Генез ОСН	
Генез ОСН – несоблюдение водного режима	11 (33,3)
Генез ОСН – несоответствующая терапия	10 (30,3)
Генез ОСН – легочные инфекции	8 (24,2)
Генез ОСН – недостаточный комплаенс	7 (21)
Генез ОСН – несоблюдение рекомендаций	6 (18,2)
Генез ОСН – пороки сердца	5 (15,2)
Генез ОСН – прием запрещенных препаратов	4 (12)
Генез ОСН – неконтролируемая гипертония	3 (9,1)
Генез ОСН – НРС/блокады	3 (9,1)
Генез ОСН – анемия тяжелая/средняя	3 (9,1)
Генез ОСН – инфекционные заболевания	1 (3)
Генез ОСН – злоупотребление алкоголем	1 (3)
Имеются показания для ТС	14 (54,5)

Примечание. ШЖ – щитовидная железа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ВПС – врожденный порок сердца; ППС – приобретенный порок сердца; КМП – кардиомиопатия; НРС – нарушения ритма сердца; ТС – трансплантация сердца.

Таблица 2
Клиническая картина пациента с ОСН
в первые сутки госпитализации

Показатель	Значение, n (%)
Периферические отеки	29 (87,9)
Ортопноэ	28 (84,8)
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких	24 (72,7)
Отрицательный гидробаланс (преобладание выведения жидкости над поступлением)	23 (69,7)
Асцит	21 (63,6)
Хрипы в легких	19 (57,6)
Потребность в кислороде	19 (57,6)
Тахикардия	16 (48,5)
Ритм галопа	15 (45,5)
Олигурия	5 (15,2)
Гипотония/низкое пульсовое артериальное давление	4 (12,1)
Похолодание конечностей	2 (6,1)
Печеночная недостаточность	0 (0)
Нарушение сознания	0 (0)
Нитевидный пульс	0 (0)

не изменялось ($p = 0,183$). Это доказывает положительное влияние препарата на висцеральное ожирение.

Систолическое АД (сАД) в госпитальный период имеет тенденцию к уменьшению в обеих группах: на фоне эмпаглифлозина – со 140 [120; 160] до 120 [110; 130] мм рт. ст., без эмпаглифлозина – со 141 [110; 160] до 110 [90; 120] мм рт. ст. Динамика в снижении сАД в госпитальном периоде более выражена в группе пациентов без эмпаглифлозина ($p = 0,030$), что свидетельствует о безопасном и мягком влиянии препарата на АД. Также на фоне приема препарата отсутствовали случаи гипотонии.

Динамика гидробаланса оценивалась анализом в нескольких контрольных точках: 2-, 3-, 5-, 7-е сутки, 7–12-е сутки (день 2-й точки), день выписки. У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, динамика была достоверно значимая ($p = 0,008$) по сравнению с группой контроля ($p = 0,487$). При сравнении каждой точки гидробаланса между двумя группами наблюдения ($n = 23$ и $n = 10$) значимых различий не было ($p > 0,05$). Средние сроки госпитализации в группе пациентов, принимающих эмпаглифлозин (9 [7; 14] суток), и в группе сравнения (9,5 [8; 13] суток) не имели статистической разницы ($p = 0,531$). Доза парентерального диуретика

(фуросемид) в госпитальный период (оценка точек в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 7–12-е сутки) значимо снижалась в группе пациентов, которые получали эмпаглифлозин ($p = 0,0035$), в группе сравнения – незначительно ($p = 0,061$).

Летальный исход отмечен у 21 % включенных в исследование пациентов в течение трех месяцев наблюдения, все случаи смерти связаны с сердечно-сосудистыми причинами. 28,6 % включенных, от общего числа пациентов с летальным исходом ($n = 7$), скончались в госпитальный период, 6 % – от общей выборки ($n = 33$). Частота повторных госпитализаций составила 18 %. Оперативным вмешательствам (имплантация электрокардиостимулятора, дефибрилятора и ТС) подверглись 15 % пациентов. Во время сравнения таких показателей первичной конечной точки, как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и частота повторных госпитализаций после выписки, достоверных различий между группами не обнаружено ($p = 0,352$ и $p = 0,363$ соответственно).

Осложнений (гипогликемия, гипотония, генитальные инфекции, инфекции мочеполовой системы, кетоацидоз, крапивница, спонтанные реломы, ампутация нижних конечностей, острое повреждение почек) на фоне приема эмпаглифлозина за весь период наблюдения не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальных метаболических (динамика отношения ОТ/ОБ, ИМТ), гемодинамических (плавное влияние на сАД) и диуретических эффектах эмпаглифлозина. Положительное влияние на гидробаланс и благоприятный профиль безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОСН позволяет рассматривать данный препарат как эффективное дополнение к основной терапии.

Литература

1. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C.S.P., Sato N., Shah A.N., Gheorghide M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (12): 1123–1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

3. Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. *Международ. журн. сердца и сосуд. заболеваний*, 2020; (8): 38–49. doi: 10.15829/2311-1623-8-27
4. Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Dochner W., Haass M., Komajda M., Miller A., Pehrson S., Teerlink J.R., Schnaidt S., Zeller C., Schnee J.M., Anker S.D. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial. *Circulation*, 2021; 144 (16): 1284–1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*, 2018; 58 (6S): 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-295-296

Лептинорезистентность и кардиоваскулярный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда

Е.Е. Горбатовская

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

В настоящее время роль лептинорезистентности (ЛР) при сердечно-сосудистых заболеваниях неоднозначна и противоречива. Ряд исследований демонстрирует, что гиперлептинемия, один из маркеров ЛР, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска. Повышение уровня лептина также связано с серьезными неблагоприятными сердечными событиями в краткосрочной перспективе. Однако другие исследования не смогли подтвердить эту связь или даже продемонстрировали обратную зависимость. Противоречивые результаты можно объяснить различиями исследуемых групп по возрасту, полу, тяжести ИБС, продолжительности наблюдения, а также отсутствием контроля за процентом жировой массы у пациентов.

Цель. Оценить частоту выявления и прогностическую значимость лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 100 мужчин (возраст $60,25 \pm 1,11$ года) с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. ЛР верифицировали на 1-е и 12-е сутки ИМ с помощью расчета индекса свободного лептина (ИСЛ) как отношения концентрации лептина к концентрации растворимого рецептора к лептину, умноженное на 100. В зависимости от полученных значений ИСЛ пациенты были разделены на две группы – с наличием ЛР и без ЛР. Прогноз оценивали в раннем госпитальном периоде ИМ.

Результаты. На 1-е и 12-е сутки заболевания уровень свободного лептина у пациентов с ИМ составил 11,6 [6,6; 20,5] и 11,5 [5,4; 13,9] нг/мл, содержание рецептора лептина – 40,8 [28,8; 46,1] и 34,8 [27,1; 46,6] нг/мл соответственно. ИСЛ на 1-е сутки ИМ равнялся 32,7 [14,3; 70,5], на 12-е – 31,9 [16,2; 64,5]. Частота выявления ЛР в госпитальном периоде ИМ составила 65 %.

Наличие ЛР у пациентов с ИМ было ассоциировано с наличием факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия, курение, наследственная отягощенность по ИБС. Пациенты обеих групп имели избыточную массу тела, однако статистически значимых различий в величине индекса массы тела между группами пациентов не наблюдалось.

При оценке выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале Gensini установлено, что у пациентов с наличием ЛР она больше, чем у больных без ЛР ($p = 0,03$). ЛР при ИМ чаще ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла, с большей степенью повреждения кардиомиоцитов и нарушением функции левого желудочка, о чем свидетельствует более высокое максимальное содержание кардиоспецифических маркеров (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, тропонин) и натрийуретического пептида.

Для пациентов с наличием ЛР характерны более частое развитие рецидива ИМ, ранней постинфарктной стенокардии, нарушения ритма

и проводимости, у них зарегистрировано достоверно большее количество комбинированных конечных точек ($p = 0,01$). Наличие ранних госпитальных осложнений, комбинированных конечных точек у пациентов с ЛР ассоциировалось с выраженным поражением КА.

Заключение. Для пациентов с ИМ характерна высокая распространенность ЛР в раннем госпитальном периоде. Наличие ЛР в госпитальном периоде ИМ ассоциировано с развитием ранних неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-296-297

Механизмы влияния высокоуглеводной высокожировой диеты на развитие артериальной гипертензии и процесс сосудистого старения у крыс

М.А. Сиротина, Б.К. Курбатов

*НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
г. Томск, Россия*

Метаболический синдром (МС) и связанная с ним артериальная гипертензия (АГ) являются одной из проблем медицины ввиду своей высокой распространенности в популяции. МС способствует повреждению кровеносных сосудов, что усугубляет их возрастные изменения и осложняет течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенез повышения артериального давления (АД) при МС не ясен.

Цель. Оценить взаимосвязь между гуморальными факторами сосудистого старения, морфологическими изменениями аорты и формированием АГ под влиянием диета-индуцированного метаболического синдрома у крыс различных возрастных групп.

Материал и методы. Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar. Животные были разделены на четыре экспериментальные группы по 15 особей. Первую и вторую группы составили молодые крысы, третью и четвертую – старые крысы в возрасте 540 дней на начало эксперимента. Животные второй и четвертой групп содержались в течение 90 дней на высокожировой высокоуглеводной диете (ВУВЖД: 16 % белков, 21 % жиров, 46 % углеводов, в том числе 17 % фруктозы, 0,125 % холестерина с заменой питьевой воды 20%-м раствором фруктозы). По окончании кормления ВУВЖД измеряли массу тела, систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) давление, содержание фактора роста соединительной ткани (СТGF), фибронектина (ФН) в сыворотке крови и аорте. Из дуги аорты изготавливали микропрепараты для гистологического исследования. Оценку соответствия распределения данных нормальному закону производили при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для выявления статистически значимых групповых

различий использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим применением апостериорного критерия Данна. Для оценки зависимых групп применяли критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Результаты статистического анализа принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. После ВУВЖД у молодых крыс наблюдали увеличение массы тела, у старых – дегенеративные изменения стенки аорты. При этом у старых крыс на ВУВЖД изменения оказались более выражены. Изменений морфологии аорты у молодых крыс после ВУВЖД не выявлено. У молодых крыс после ВУВЖД увеличились САД и содержание ФН в ткани аорты, а уровень сывороточного СТGF не был изменен в сравнении с молодыми крысами контрольной группы. У старых крыс отмечали повышение ДАД и концентрации ФН в сыворотке крови и аорте; после содержания на ВУВЖД у старых крыс уровень сывороточных СТGF и ФН был больше, чем у молодых крыс после ВУВЖД. Также у старых крыс после диеты увеличилось содержание ФН в ткани аорты в сравнении со старыми крысами контрольной группы. В общей группе крыс обнаруживается прямая линейная корреляция между САД и уровнем ФН в сыворотке ($r = 0,34$; $p = 0,034$), ДАД и уровнем ФН в сыворотке ($r = 0,46$; $p = 0,003$), а также ДАД и сывороточной концентрацией СТGF ($r = 0,38$; $p = 0,02$). У молодых крыс после диеты обнаружена более выраженная прямая линейная корреляция между уровнем ФН в сыворотке и САД ($r = 0,63$; $p < 0,05$). У старых животных коэффициент корреляции между уровнем ФН в ткани аорты и САД составил $r = 0,46$ ($p < 0,05$); помимо этого обнаружена

прямая линейная связь между ДАД и содержанием ФН в ткани аорты ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что накопление ФН в стенке аорты является фактором, обуславливающим старение сосудов и развитие АГ у старых

особей; уровень СТGF и ФН в сыворотке крови может не только выступать в роли маркеров увеличения жесткости сосудов, но и указывать на развитие АГ при МС.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 22-25-20001).

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-297-297

Использование клинического анализа крови 8-diff для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции

Т.А. Слесарева¹, О.В. Груздева^{2,3}, О.Л. Тарасова³, А.А. Кузьмина², А.В. Алексеенко¹, Ю.А. Дылева¹, Т.Р. Долинчик¹, Е.Д. Баздырев², Л.С. Гофман⁴, О.Л. Барбараш^{2,3}

¹ ГБОУ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

² ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

⁴ ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

COVID-19 представляет собой вариабельную по клиническим проявлениям инфекцию. Быстрая и информативная диагностика клинического состояния такого пациента является важной составляющей лечебного процесса, позволяющей принимать оперативные решения по тактике лечения. Клинический анализ крови 8-diff дает возможность расширить спектр анализируемых популяций лейкоцитов, дифференцируя их по зрелости и уровню функциональной активности, и получить более полное представление о состоянии пациента и течении инфекционного процесса.

Цель. Изучение расширенного клинического анализа крови 8-diff у пациентов с COVID-19 и выявление параметров, характеризующих тяжелое течение и неблагоприятный исход.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 282 пациента с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции. Оценивались следующие параметры расширенного клинического анализа крови 8-diff: общее содержание лейкоцитов и их популяций, количество реактивных и антителсинтезирующих лимфоцитов (RE-LYMPH, AS-LYMPH), показатели, характеризующие реактивность и гранулярность нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI), содержание эритроцитов, гемоглобина, нормобластов, тромбоцитов.

Результаты. Картина крови пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфек-

ции, а также имеющих неблагоприятный исход заболевания, характеризовалась нейтрофилией, нормобластемией и увеличением количества незрелых гранулоцитов. В то же время отмечалось значительное уменьшение количества лимфоцитов, моноцитов (ниже референсного интервала) и эозинофилов (до полного отсутствия). Проведенный логистический регрессионный анализ позволил определить наиболее значимые в прогнозировании исхода COVID-19 гематологические параметры, которыми являлись общее количество лейкоцитов (отношение шансов (ОШ) 1,3), нейтрофилов (ОШ 2,1), реактивных нейтрофилов (ОШ 1,3), эозинофилов (ОШ 0,05), моноцитов (ОШ 0,2), лимфоцитов (ОШ 0,4), коэффициент отношения количества нейтрофилов и лимфоцитов (ОШ 1,4).

Заключение. Исследование клинического анализа крови 8-diff позволило определить дополнительные параметры, значимые в оценке тяжести состояния пациента с COVID-19. Такие показатели, как количество незрелых форм гранулоцитов и эритроцитов (нормобласты), а также доля реактивных нейтрофилов характеризовали тяжелое течение инфекции. Помимо этого в исследовании установлена диагностическая ценность нейтрофилии, лимфопении и эозинопении в картине крови больных COVID-19 в первый день госпитализации.

Эндотелиальная дисфункция, кардиометаболические заболевания и их факторы риска в пожилом и старческом возрасте

М.С. Трошина¹, А.Н. Рябиков^{1,2}

¹ НИИ терапии и профилактической медицины –

филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

Ввиду сохраняющегося высокого уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) важным остается выделение групп высокого сердечно-сосудистого риска для начала своевременной и/или более интенсивной профилактики. Следовательно, поиск новых индикаторов для стратификации пациентов по группам риска не теряет своей актуальности. Показатель поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) подтвердил свою прогностическую значимость в отношении сердечно-сосудистых событий в метаанализах и нескольких крупных проспективных исследованиях [1, 2]. Однако в некоторых работах, проведенных в выборках пожилых лиц, ПЗВД добавляла мало прогностической точности по сравнению с традиционными факторами риска (ФР) [3]. Такая вариабельность показателя ПЗВД может зависеть не только от технологии выполнения исследования, но и от вклада ФР. В России работы по изучению ассоциаций ПЗВД с ФР ССЗ в пожилом возрасте единичны, что затрудняет практическое использование данного показателя [4].

Цель. Оценить наличие ассоциаций показателя ПЗВД с ССЗ и их ФР в пожилом возрасте в городской популяционной выборке.

Материал и методы. Исследование проводилось в российской популяционной когорте проекта НАРИЕЕ (г. Новосибирск), обследованной в рамках третьего скрининга (2015–2018). Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в случайной подвыборке из 788 человек (364 мужчины, 424 женщины) 55–84 лет с помощью ультразвукового определения показателя ПЗВД плечевой артерии [5]. Функцию эндотелия считали нарушенной при ПЗВД < 10 % (эндотелиальная дисфункция, ЭД). ФР и наличие ССЗ оценивались стандартными эпидемиологическими методами. В объединенную категорию ССЗ включали ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (M (SD)), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Относительные показатели в группах с наличием и отсутствием ЭД срав-

нивали с помощью кросс-табуляции с применением критерия χ^2 Пирсона, количественные – с помощью дисперсионного анализа (ANOVA (GLM)) с использованием критерия F Фишера в мультивариантных моделях с контролем по возрасту, курению, уровню систолического артериального давления (САД), общего холестерина сыворотки крови (ОХС) и индексу массы тела (ИМТ).

Результаты. ПЗВД у мужчин составила 2,7 % (SD 7,32), у женщин – 3,2 % (SD 7,19) ($p > 0,05$), частота ЭД – соответственно 88,2 и 85,8 % ($p > 0,05$). По частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) мужчины и женщин обследованной выборки также не различались (табл. 1).

В мужской выборке в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были выше уровень триглицеридов сыворотки крови (соответственно 125,1 (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$), индекс «окружность талии/окружность бедер» (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и зафиксирована тенденция к более высокому ИМТ (27,7 (SD 4,25) кг/м² и 26,5 кг/м² (SD 4,36); $p = 0,077$). Кроме того, в группе мужчин с сохраненной эндотелиальной функцией чаще встречались некурящие (соответственно 44 и 28 %), однако связь ЭД с курением не достигала статистической значимости.

У женщин выявлено меньшее количество ассоциаций ЭД с ФР ССЗ. Уровни показателей липидного профиля, глюкозы плазмы крови и антропометрических показателей не отличались у женщин с наличием и отсутствием ЭД, однако обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p = 0,067$): все курящие женщины (4,1 %) имели ЭД, в то время как в группе без ЭД курящих не было.

Связи ЭД, определяемой по уровню ПЗВД, с частотой изучаемых заболеваний (АГ, СД2, объединенная группа ССЗ) не обнаружено ни у мужчин, ни у женщин (см. табл. 1). Также среди лиц с АГ и СД2 мы не обнаружили статистической значимой связи между фактом применения антигипертензивной и сахароснижающей терапии и ЭД.

Анализ ANOVA в обследованной выборке у мужчин и женщин не выявил достоверных ас-

Таблица 1

**Распространенность кардиометаболических заболеваний при наличии и отсутствии ЭД
в популяционной выборке мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет**

Показатель	Всего	Мужчины			p	Женщины			p
		Всего	ЭД есть	ЭД нет		Всего	ЭД есть	ЭД нет	
Обследовано, n	788	364	321	43		424	364	60	
АГ, n (%)	586/744 (78,8)	271/344 (78,8)	240/303 (79,2)	31/41 (75,6)	0,597	315/400 (78,8)	269/344 (78,2)	46/56 (82,1)	0,503
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	439/586 (74,9)	170/271 (62,7)	150/240 (62,5)	20/31 (64,5)	0,946	269/315 (85,4)	226/269 (84,0)	43/46 (93,5)	0,140
СД2, n (%)	143/756 (18,9)	64/343 (18,7)	54/302 (17,9)	10/41 (24,4)	0,315	79/413 (19,1)	67/356 (18,8)	12/57 (21,1)	0,691
Лечение СД2 (среди лиц с СД2), n (%)	68/143 (47,6)	24/64 (37,5)	23/54 (42,6)	1/10 (10,0)	0,226	44/79 (55,7)	37/67 (55,2)	7/12 (58,3)	0,727
ГХС, n (%)	344/746 (46,1)	108/344 (31,4)	93/303 (30,7)	15/41 (36,6)	0,445	236/402 (58,7)	204/345 (59,1)	32/57 (56,1)	0,671
ИБС, n (%)	96/746 (12,9)	53/344 (15,4)	45/303 (14,8)	8/41 (19,5)	0,432	43/402 (10,7)	34/345 (9,9)	9/57 (15,8)	0,179
ХНИЗ, n (%)	642/743 (86,4)	294/343 (85,7)	259/302 (85,8)	35/41 (85,4)	0,946	348/400 (86,4)	296/344 (86,0)	52/56 (92,9)	0,160
ССЗ, n (%)	144/748 (19,3)	75/345 (21,7)	63/304 (20,7)	12/41 (29,3)	0,213	69/403 (17,1)	56/346 (16,2)	13/57 (22,8)	0,223

Примечание. ГХС – гиперхолестеринемия; ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания.

социаций ПЗВД с наличием АГ, СД2, ИБС или с объединенной категорией ССЗ в нестандартизованной модели и при стандартизации по возрасту, курению, САД, ОХС и ИМТ (табл. 2). Отмечен более высокий показатель ПЗВД при

наличии хронических неинфекционных заболеваний у женщин независимо от возраста, однако эта связь нивелировалась при учете вклада других ФР: курения в модели 3 и САД, ОХС и ИМТ в модели 4 (см. табл. 2).

Таблица 2

**Показатель ПЗВД в зависимости от наличия или отсутствия АГ, ИБС, СД2 и ХНИЗ
в популяционной выборке мужчин и женщин 55–84 лет (М (SD), %)**

Заболевание	Мужчины				Женщины			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
АГ	2,69 (0,45)	2,59 (0,44)	2,78 (0,46)	2,61 (0,48)	3,37 (0,39)	3,38 (0,39)	2,75 (0,97)	2,81 (0,96)
Нет АГ	3,61 (0,86)	3,95 (0,86)	4,05 (0,88)	4,37 (1,05)	2,35 (0,75)	2,23 (0,76)	2,18 (1,29)	2,04 (1,34)
p	0,340	0,164	0,204	0,155	0,224	0,224	0,725	0,645
СД2	2,68 (0,92)	2,67 (0,91)	2,55 (0,98)	3,33 (1,03)	2,15 (0,79)	2,15 (0,79)	3,06 (1,88)	3,11 (1,85)
Нет СД2	2,93 (0,44)	2,94 (0,44)	3,17 (0,45)	2,9 (0,46)	3,23 (0,38)	3,23 (0,38)	2,27 (0,84)	2,62 (0,85)
p	0,805	0,787	0,565	0,711	0,219	0,220	0,703	0,809
ИБС	3,23 (1,00)	2,98 (1,00)	2,86 (1,27)	3,06 (1,28)	4,53 (1,06)	4,55 (1,08)	3,69 (2,58)	3,48 (2,54)
Нет ИБС	2,82 (0,42)	2,86 (0,43)	3,02 (0,43)	2,9 (0,44)	3,01 (0,37)	3,01 (0,37)	2,35 (0,80)	2,68 (0,81)
p	0,707	0,911	0,911	0,911	0,178	0,178	0,620	0,766
ССЗ	4,04 (0,84)	3,76 (0,85)	4,18 (0,95)	4,34 (0,96)	3,89 (0,84)	3,9 (0,86)	3,42 (2,57)	3,15 (2,54)
Нет ССЗ	2,56 (0,42)	2,64 (0,44)	2,78 (0,45)	2,63 (0,46)	3,02 (0,38)	3,02 (0,38)	2,37 (0,81)	2,7 (0,82)
p	0,120	0,247	0,188	0,117	0,349	0,350	0,697	0,868
ХНИЗ	2,91 (0,42)	2,85 (0,43)	3,05 (0,44)	3,02 (0,45)	3,46 (0,37)	3,47 (0,37)	2,86 (0,88)	2,93 (0,87)
Нет ХНИЗ	2,58 (1,05)	2,96 (1,05)	2,92 (1,06)	2,64 (1,18)	1,09 (0,95)	1,01 (0,97)	1,67 (1,59)	1,45 (1,6)
p	0,770	0,921	0,911	0,768	0,021	0,020	0,513	0,416

Примечание. Модель 1 – нестандартизованная оценка; модель 2 – стандартизация по возрасту; модель 3 – стандартизация по возрасту и курению; модель 4 – стандартизация по возрасту, САД, ОХС, ИМТ.

Заключение. В популяционной выборке 55–84 лет ЭД ассоциирована с метаболическими ФР у мужчин и с курением у женщин. Мы не обнаружили ассоциации между показателями ПЗВД и наличием ССЗ, предположительно, из-за высокой частоты ЭД и накопленных кардио-метаболических заболеваний в исследованной выборке. Эти результаты ограничивают клиническую применимость показателя ПЗВД < 10 % для пожилого возраста. Одновременно наши данные определяют важность коррекции метаболических ФР и отказ от курения в любом возрасте для профилактики прогрессирования ЭД.

Финансирование. Настоящее исследование поддержано грантом РНФ № 20-015-00371, бюджетом РАН (ГЗ № 122031700094-5).

Литература

1. Matsuzawa Y., Kwon T.G., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2015; 4 (11): e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270
2. Ryliskytė L., Navickas R., Šerpytis P., Puronaitė R., Zupkauskienė J., Jucevičienė A., Badarienė J., Rimkienė M.A., Ryliskienė K., Skiauterytė E., Laucevičius A. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. *Blood Press.*, 2019; 28 (2): 131–138. doi: 10.1080/08037051.2019.1569461
3. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.C., Burke G.L., Herrington D.M. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007; 115 (18): 2390–2397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678276
4. Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Карпов Ю.А. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011; 10 (1): 73–79. [Fedulov V.K., Soboleva G.N., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Tripoten M.I., Karpov Yu.A. Vascular wall structure and function in patients with CHD, AH, and their combination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (1): 73–79. (In Russ.)]
5. Рябиков А.Н., Трошина М.С., Рябиков М.Н., Палехина Ю.Ю., Малютина С.К. Эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические фенотипы сонных артерий. *Атеросклероз*, 2020; 16 (1): 68–81. doi: 10.15372/ATER20200109 [Ryabikov A.N., Troshina M.S., Ryabikov M.N., Palekhina Yu.Yu., Malyutina S.K. Endothelial dysfunction and carotid artery atherosclerotic phenotypes. *Atherosclerosis*, 2020; 16 (1): 68–81. (In Russ.) doi: 10.15372/ATER20200109].