САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 3
Приложение (Кардиология)
Июль – сентябрь
2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 3
Supplement (Cardiology)
July – September
2021

СГМУ
имени В. И. Разумовского

**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА –
ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ
им. В.И. РАЗУМОВСКОГО
МИНЗДРАВА РОССИИ**

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ.
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата
наук, утвержденный Президиумом
Высшей аттестационной комиссии
при Министерстве науки и высшего образования
Российской Федерации.

Журнал представлен
в Российском индексе научного цитирования,
Ulrich's International Periodical Directory,
Directory of Open Access Journals, Chemical
Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO,
Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

**ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс
в обьединенном каталоге
«Пресса России» — 41908

Адрес издателя:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала — на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.
Свободная цена

Отпечатано в типографии _____
_____
тел. _____
Подписано в печать ___.___.2021 г. Дата выхода в свет 30.09.2021 г.
Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 11,73.
Тираж 500 экз. Заказ № _____.
© Саратовский научно-медицинский журнал, 2021
На обложке — фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского.

САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 3
Приложение (Кардиология)
Июль – сентябрь, 2021

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 17, № 3
Supplement (Cardiology)
July – September, 2021

Главный редактор
А.В. Еремин, доцент

Зам. главного редактора
А.С. Федонников, доцент

Ответственный секретарь
О.А. Фомкина, доцент

Редакционный совет:
Н.Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)
Л.А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)
В.В. Власов, профессор (Россия, Москва)
Н.Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)
И.В. Гайворонский, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
П.В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)
Г.П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)
Д.В. Крыськo, PhD, MD (Бельгия, Гент)
С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.А. Куркин, профессор (Россия, Самара)
М.А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)
А.Д. Макацария, академик РАН (Россия, Москва)
Е.Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)
В.И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)
А.А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)
И.Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)
Р.У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)
В.О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В.Г. Абламуниц, доцент (Россия, Санкт-Петербург)
И.В. Бабаченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
С.П. Бажанов, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.Л. Бакулев, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Балязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)
Н.В. Болотова, профессор (Россия, Саратов)
С.Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)
С.А. Бугоркова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.И. Гриднев, доцент (Россия, Саратов)
М.С. Громов, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Губин, профессор (Россия, Курган)
Д.А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)
Д.В. Дупляков, профессор (Россия, Самара)
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)
Т.Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)
В.В. Кашталап, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)
В.М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
В.Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)
А.Р. Киселев, доцент (Россия, Саратов)
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов)
И.В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)
Д.А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пятигорск)
А.В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)
М.М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)
В.Н. Красножен, профессор (Россия, Казань)
А.А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Л.А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)
В.В. Купырев, академик РАН (Россия, Саратов)
В.Р. Кучма, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)
О.В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)
Т.И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва)
В.В. Новочадов, профессор (Россия, Волгоград)
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)
И.М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)
И.Е. Поверennова, профессор (Россия, Самара)
В.М. Полков, профессор (Россия, Саратов)
М.Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)
О.В. Решетько, профессор (Россия, Саратов)
О.П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)
Н.Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)
О.В. Семячкина-Глушковская, доцент (Россия, Саратов)
В.Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)
Н.П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)
А.Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)
А.С. Федонников, доцент (Россия, Саратов)
Т.А. Федорина, профессор (Россия, Самара)
О.А. Фомкина, доцент (Россия, Саратов)
С.А. Хотимченко, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Е.Ф. Чередников, профессор (Россия, Воронеж)
Ю.В. Черненков, профессор (Россия, Саратов)
Е.В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов)
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)
А.А. Шульдяков, профессор (Россия, Саратов)
А.Д. Эрлих, д-р мед. наук (Россия, Москва)
Р.И. Ягудина, профессор (Россия, Москва)
А.И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Заведующий отделом по выпуску журнала
О.М. Посненкова, д-р мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
Ю.Н. Бирюкова
Компьютерная верстка, дизайн
А.В. Коваль

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

Кодочигова А. И., Полиданов М. А., Кондрашкин И. Е., Майскова Е. А., Оленко Е. С., Богданова Т. М., Паршина С. С., Лобанов М. Е., Блохин И. С., Синькеев М. С., Джейранова М. О., Киричук В. Ф.
СНИЖЕННАЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ КАК ОДИН ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА 523

Липатова Т. Е., Еремин А. В., Лепилин А. В.
СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКИЙ ПАРОДОНТИТ: КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ 527

Липатова Т. Е., Тюльтяева Л. А., Денисова Т. П.
ЗДОРОВЬЕ ПОПУЛЯЦИИ И СОЦИАЛЬНЫЙ СТРЕСС (НА ПРИМЕРЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ) 532

Лукьянов В. Ф., Капланова Т. И., Петрова В. Д.
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТОКОВ КРОВИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ РАЗНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 535

Малинова Л. И., Красникова В. В., Кривец А. С., Раджабов Х. М., Фурман Н. В., Решетников А. А., Долотовская П. В.
ОСОБЕННОСТИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 541

Малинова Л. И., Толстов С. Н., Липатова Т. Е., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Денисова Т. П.
ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ, В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 547

Потапова М. В., Лукьянов В. Ф., Райкова С. В., Брояка Н. А.
ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК С ПОЗИЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА (ОБЗОР) 553

Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В., Малинова Л. И., Довгалевский Я. П.
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И АНЕМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ (ОБЗОР) 560

Романова Н. А., Липатова Т. Е., Кутина М. А., Хайбекова Т. В., Паршина С. С.
ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОВТОРНОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 566

Романова Н. А., Поварова Г. В., Хайбекова Т. В., Паршина С. С.
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, РАЗВИВШИЙСЯ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА И ОСЛОЖНЕННЫЙ БЕССИМПТОМНЫМ АБСЦЕССОМ СЕЛЕЗЕНКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 568

Сергеева В. А., Липатова Т. Е.
МИОКАРДИТ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР) 571

Стрекаловская А. А., Паршина С. С.
КОСМИЧЕСКАЯ ПОГОДА И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР) 578

Толстов С.Н., Агапов В.В., Липатова Т.Е., Толкачев А.Д., Сладков А.В., Малинова Л.И.
СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЗДНЕГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО СИФИЛИСА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 582

Тяпкина Д.А., Бородай А.А., Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Наумова Е.А.
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ЧЕРЕЗ ОДИН МЕСЯЦ ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ. 587

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ». 594

CONTENTS

CARDIOLOGY

Kodochigova A.I., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Mayskova E.A., Olenko E.S., Bogdanova T.M., Parshina S.S., Lobanov M.E., Blokhin I.S., Sinkeev M.S., Dzheyranova M.O., Kirichuk V.F.

REDUCED STRESS RESISTANCE AS ONE OF THE KEY PSYCHOSOCIAL FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK. 523

Lipatova T.E., Eremin A.V., Lepilin A.V.

STABLE CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC PERIODONTITIS: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL PARALLELS. 527

Lipatova T.E., Tyultyaeva L.A., Denisova T.P.

POPULATION HEALTH AND SOCIAL STRESS (FROM THE PREVALENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND GASTRIC AND DUODENAL ULCER) 532

Lukyanov V.F., Kaplanova T.I., Petrova V.D.

BLOOD FLOW DISTRIBUTION DURIING THE FORMATION OF DIFFERENT PATHOGENETIC VARIANTS OF ARTERIAL HYPERTENSION 535

Malinova L.I., Krasnikova V.V., Krivets A.S., Radzhabov H.M., Furman N.V., Reshetnikov A.A., Dolotovskaya P.V.

CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY IN REAL CLINICAL PRACTICE 541

Malinova L.I., Tolstov S.N., Lipatova T.E., Dolotovskaya P.V., Furman N.V., Denisova T.P.

LONG-TERM EFFECTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE 547

Potapova M.V., Lukyanov V.F., Raikova S.V., Broyaka N.A.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK IN TERMS OF NUTRITIONAL STATUS (REVIEW). 553

Puchinyan N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dovgalevskiy Ya.P.

ACUTE CORONARY SYNDROME AND ANEMIA: FEATURES OF CHOOSING THE OPTIMAL MEDICAL TACTICS (REVIEW) 560

Romanova N.A., Lipatova T.E., Kutina M.A., Khaybekova T.V., Parshina S.S.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA INDUCED BY REPEATED CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE) 566

Romanova N.A., Povarova T.V., Khaybekova T.V., Parshina S.S.

INFECTIOUS ENDOCARDITIS WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND COMPLICATED BY ASYMPTOMATIC SPLEEN ABSCESS (CLINICAL CASE) 568

Sergeeva V.A., Lipatova T.E.

COVID-19 ASSOCIATED MYOCARDITIS: MECHANISMS OF PATHOGENESIS, PROBLEMS OF DIAGNOSTICS (REVIEW) 571

Strekalovskaya A.A., Parshina S.S.

SPACE WEATHER AND HUMAN HEALTH: CURRENT STATE OF THE ISSUE (REVIEW) 578

Tolstov S.N., Agapov V.V., Lipatova T.E., Tolkachev A.D., Sladkov A.V., Malinova L.I.
DIFFICULTIES IN DIAGNOSING LATE CARDIOVASCULAR SYPHILIS 582

Tyapkina D.A., Boroday A.A., Tyapayeva A.R., Semenova O.N., Naumova E.A.
FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN OUTPATIENTS ONE MONTH AFTER THEIR RECOVERY 587

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 594

УДК 616.127–005.4–035.2:159.944.4:316.6] –084 (045) Оригинальная статья

СНИЖЕННАЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ КАК ОДИН ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

А. И. Кодочигова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***М. А. Полиданов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***И. Е. Кондрашкин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***Е. А. Майскова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***Е. С. Оленко*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, доцент, доктор медицинских наук;* ***Т. М. Богданова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С. С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***М. Е. Лобанов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***И. С. Блохин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***М. С. Синькеев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;* ***М. О. Джейранова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***В. Ф. Киричук*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, почетный заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, профессор, доктор медицинских наук.*

REDUCED STRESS RESISTANCE AS ONE OF THE KEY PSYCHOSOCIAL FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK

A. I. Kodochigova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, DSc;* ***M. A. Polidanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student;* ***I. E. Kondrashkin*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student;* ***E. A. Mayskova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant at the Therapy Department of the Faculty of General Medicine, PhD;* ***E. S. Olenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Chuevsky Department of Normal Physiology, Associate Professor, DSc;* ***T. M. Bogdanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Associate Professor, PhD;* ***S. S. Parshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***M. E. Lobanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student;* ***I. S. Blokhin*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student;* ***M. S. Sinkeev*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases;* ***M. O. Dzheyranova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student;* ***V. F. Kirichuk*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorary Head of the Chuevsky Department of Normal Physiology, Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Кодочигова А. И., Полиданов М. А., Кондрашкин И. Е., Майскова Е. А., Оленко Е. С., Богданова Т. М., Паршина С. С., Лобанов М. Е., Блохин И. С., Синькеев М. С., Джейранова М. О., Киричук В. Ф. **Сниженная стрессоустойчивость как один из ключевых психосоциальных факторов кардиоваскулярного риска. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 523–526.**

Цель: сравнительный анализ особенностей личностного реагирования и ключевых факторов кардиоваскулярного риска у больных стабильными формами ишемической болезни сердца через призму их устойчивости к действию стрессовых агентов. *Материал и методы.* Наряду с общепринятым клиническим обследованием с помощью опросников С. Субботина, Ч. Спилбергера — Ю. Ханина, Торонтской алекситимической шкалы протестировано 88 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) мужского пола, средний возраст 50,8 (49,9; 51,3) года. *Результаты*. Установлено, что среди наблюдаемых нами лиц преобладали пациенты со сниженной стрессоустойчивостью (65,1%), они сформировали I группу, а больные с высокой устойчивостью к стрессу (34,9%) — II группу. Больные из I группы имели более высокие показатели тревожности, уровней холестерина и липопротеинов низкой плотности крови, склонность к алекситимии, более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации и более частые указания в анамнезе на перенесенные коронарные события, чем представители II группы. *Заключение*. Больные ИБС со сниженной стрессоустойчивостью нуждаются в ее коррекции для повышения эффективности вторичной профилактики указанной патологии и уменьшения риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стрессоустойчивость, повышенная тревожность, алекситимия, кардиоваскулярные риски.

Kodochigova AI, Polidanov MA, Kondrashkin IE, Mayskova EA, Olenko ES, Bogdanova TM, Parshina SS, Lobanov ME, Blokhin IS, Sinkeev MS, Dzheyranova MO, Kirichuk VF. **Reduced stress resistance as one of the key psychosocial factors of cardiovascular risk. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 523–526.**

The purpose of the study is a comparative analysis of the personal reaction characteristics and key factors of cardiovascular risk for patients with stable forms of coronary heart disease through their resistance to the stress agents. *Material and Methods.* 88 male patients with ischemic heart disease (IHD) were tested by using the generally accepted clinical examination, and the Subbotin, Spielberger — Hanin questionnaires, and also the Toronto Alexithymia Scale; mean age was 50,8 (49,9; 51,3) years. *Results.* Among the individuals we observed, patients with reduced stress resistance (65,1%) prevailed, they formed group I, and patients with high stress resistance (34,9%) formed group II. Patients from group I had higher indicators of anxiety, cholesterol and low-density lipoprotein blood levels, a tendency to alexithymia, lower glomerular filtration rate and more frequent indications in the history of coronary events than representatives of group II. *Conclusion*. IHD patients with reduced stress resistance need its correction to increase the effectiveness of secondary prevention of this pathology, and to reduce the risk of cardiovascular catastrophes.

Key words: ischemic heart disease, stress resistance, increased anxiety, alexithymia, cardiovascular risks.

Введение. В нашей стране около 32 млн человек страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, 7 млн из которых приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1, 2]. В международном исследовании INTERHEART [3] повышенные тревожность и невротизация охарактеризованы как важнейшие психосоциальные факторы риска ИБС, к которым также относится алекситимия; каждый пятый пациент с ИБС склонен к этим эмоционально негативным проявлениям, что составляет самый высокий процент по сравнению с другими соматическими заболеваниями [2, 4–8]. Благодаря функциональным особенностям нервной системы личностные факторы риска могут формировать условия для триггеров острых кардиологических состояний и определяют, в частности, характер реагирования на стрессы, включая ситуацию самой болезни. Поэтому особое значение не только для первичной, но и для вторичной кардиопрофилактики и кардиореабилитации приобретает задача развития у личности навыков эффективного преодоления стресса [9]. В связи с этим представляется актуальным исследование ряда факторов кардиоваскулярного риска с учетом стрессоустойчивости пациентов с установленным диагнозом ИБС.

Цель: провести сравнительный анализ особенностей личностного реагирования и ключевых факторов кардиоваскулярного риска у больных стабильными формами ишемической болезни сердца через призму их устойчивости к действию стрессовых агентов.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 88 пациентов мужского пола, средний возраст 50,8 (49,9; 51,3) года.

Критерии включения в исследование: мужской пол (является самостоятельным фактором риска развития и осложненного течения ИБС); наличие подтвержденной ИБС в анамнезе; стабильные формы ИБС.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет; употребление психотропных, психоактивных веществ, а также лечение и наблюдение у психиатра, психотерапевта в анамнезе; острые формы различных заболеваний; указание на онкологическую патологию в анамнезе; нарушения сердечного ритма и проводимости; хронические заболевания других органов и систем в стадии обострения; оперативные вмешательства за последние 90 дней в анамнезе.

Наблюдаемые нами больные находились на стационарном лечении (куда поступили в плановом порядке) в терапевтическом и кардиологическом отделениях Университетской клинической больницы № 1 им. С. Р. Миротворцева. Диагноз ИБС им поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного лечения. Ведение больных регламентировано федеральными клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) [10]. Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников получено добровольное письменное информированное согласие.

Для исследования личностных характеристик использовался комплекс психологических тестов: опросник С. Субботина для определения стрессоустойчивости [11]; опросник Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина, направленный на определение уровней реактивной и личностной тревожности [12]; Торонтская алекситимическая шкала [13].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью лицензионной версии программы Statistica 8.0. Для статистического анализа результатов исследования произведена проверка нулевой гипотезы о соответствии их закону нормального распределения, в основе которой лежат вычисления критерия Шапиро — Уилка. Выявлено, что изучаемые показатели не описываются законом нормального распределения, поэтому нами использовались методы непараметрической статистики. Компарирование переменных выполнялось при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Расчет коэфициентов корреляции проводился по методу Спирмена. Соотнесение групп осуществлялось с использованием U-критерия Манна — Уитни. В качестве порогового значения статистической значимости принимали $p<0,05$.

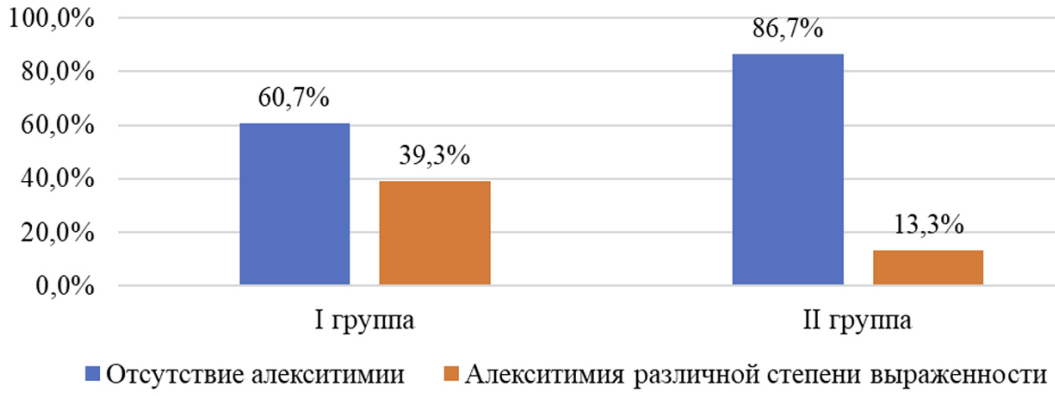
Результаты. По уровням стрессоустойчивости (по С. Субботину) больные ИБС распределились следующим образом: пациенты со сниженной стрессоустойчивостью составили 65,1% (они вошли в I группу); на пациентов с высокой устойчивостью к стрессогенным факторам пришлось 34,9% (они сформировали II группу).

Показатели тревоги как диспозиции и как состояния по Ч. Спилбергеру — Ю. Ханину в обеих группах были на среднем уровне. Согласно расчетам коэффициентов корреляции по Спирмену между стрессоустойчивостью и тревожностью (как личностной, так и реактивной) связь была обратная, заметная по шкале Чеддока: и в том и в другом случае $r=–0,52$; $p=0,004$.

Распределение пациентов по показателям ТАШ проиллюстрировано на рисунке.

Из данных, представленных на рисунке, следует: в обеих группах пациенты с показателями физиоло-

Ответственный автор — Кодочигова Анна Ивановна
Тел: +7(917) 9853285
E-mail: kodochigovaai@yandex.ru



Распределение пациентов в зависимости от наличия и степени выраженности алекситимии, с учетом их стрессоустойчивости: I группа — пациенты со сниженной устойчивостью к стрессу; II группа — пациенты с высокой устойчивостью к стрессу

гической нормы по ТАШ превалировали над больными, находящимися в «зоне риска» и с явными признаками алекситимии, однако в группе с высокой стрессоустойчивостью (II группа) лица с отсутствием проявлений алекситимии доминировали. Лиц с алекситимией различной степени выраженности в I группе было достоверно больше, чем во II группе (p=0,003). Расчет коэффициентов корреляции по Спирмену показал, что связь между значениями показателей теста С. Субботина и ТАШ прямая, умеренная по шкале Чеддока (r=0,37; p=0,004).

Среди клинико-физиологических показателей предметом нашего исследования были острые коронарные события в анамнезе: перенесенные инфаркты миокарда и анамнестические указания на предынфарктные состояния, т. е. эпизоды нестабильной стенокардии; изменения липидного спектра крови, в первую очередь гиперхолестеринемия и дислипидемия (биомаркеры кардиоваскулярных рисков первой линии), а также признаки поражения органов-мишеней (в частности, почек — СКФ как отражение их функционального состояния).

Среди наблюдаемых нами пациентов указывали на перенесенные нестабильную стенокардию 30,2%, а инфаркт миокарда 39,5%. Согласно данным корреляционного анализа по Спирмену связи между значениями показателей теста С. Субботина и упоминанием о нестабильной стенокардии в анамнезе, а также о перенесенном инфаркте миокарда — прямые, умеренные по шкале Чеддока (r=0,37; p=0,002 и r=0,44; p=0,002 соответственно).

Примечательно также, что, судя по данным расчета коэффициентов корреляции по Спирмену, связи между значениями показателей теста С. Субботина и наличием гиперхолестеринемии, а также повышенным уровнем липопротеинов высокой плотности крови (ЛПВП) у больных ИБС прямые, высокие по шкале Чеддока (r=0,84; p=0,004 и r=0,84; p=0,004 соответственно). Связь между значениями показателей теста С. Субботина и поражением почек как органов-мишеней (СКФ) прямая, умеренная по шкале Чеддока (r=0,40; p=0,003).

Обсуждение. По современным представлениям, психосоциальные факторы риска играют важную роль как в возникновении ИБС, так и в ее прогрессировании и развитии осложнений [14–16]. Удельный вес различных эмоционально негативных факторов в психосоматической составляющей коронарной болезни сердца не одинаков. Способность больных ИБС справляться с экскизитными ситуациями, учитывая, что даже сам факт наличия этого заболевания является стрессогенным для пациента, может существенно влиять как на течение болезни, так и на ее исход [9]. Поэтому стрессоустойчивость пациентов — одна из ключевых психологических характеристик, которая оказалась в данном исследовании в центре нашего внимания. Через призму стрессоустойчивости нами рассмотрены эмоционально негативные факторы, которые являются самостоятельными факторами кардиоваскулярного риска, а именно: повышенная тревожность и алекситимичность больных ИБС [4–6, 17–19]. Выявлены следующие закономерности, подтвержденные статистически: чем ниже устойчивость пациентов к действию стрессовых агентов, тем достоверно выше их тревожность; кроме того, существенно чаще фиксировалась как тенденция к алекситимии, так и явные ее клинические признаки.

В контексте стрессоустойчивости нами оценивались и изменения липидного спектра крови (гиперхолестеринемия и увеличение уровней липопротеинов низкой плотности крови (ЛПНП)) в качестве ключевых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ИБС [20]. Статистически значимым в нашем исследовании было утверждение о том, что чем ниже у больных ИБС устойчивость к стрессу, тем выше уровень общего холестерина и ЛПНП. В отношении же поражения почек как органов-мишеней у наблюдаемых нами лиц показано следующее: чем ниже была их стрессоустойчивость, тем достоверно ниже был показатель СКФ. Следовательно, у пациентов со сниженной стрессоустойчивостью, учитывая описанные изменения в липидограмме и поражения почек как органов-мишеней, может увеличиться риск развития кардиоваскулярных катастроф. С этой точки зрения важным является установленный в нашей работе факт, что у больных ИБС, имеющих сниженную устойчивость к действию стрессовых агентов, статистически значимо чаще, чем у пациентов с высокой стрессоустойчивостью, выявляются указания в анамнезе на перенесенные острые коронарные события.

Следовательно, все пациенты, страдающие ИБС, со сниженной устойчивостью к действию стрессовых агентов нуждаются в психологической коррекции выявленных изменений для повышения эффективности вторичной профилактики данной патологии.

Заключение. Таким образом, всем пациентам с ИБС целесообразно определять уровни стрессо-

устойчивости, поскольку при снижении этого показателя у них повышается уровень тревожности, появляется склонность к алекситимии, а в липидограмме повышается уровень общего холестерина и ЛПНП; кроме того, снижается СКФ; чаще встречаются упоминания в анамнезе о перенесенных острых коронарных событиях в отличие от больных с высокой стрессоустойчивостью. Больные с ИБС, имеющие сниженную стрессоустойчивость, нуждаются в ее коррекции для повышения эффективности вторичной профилактики указанной патологии и уменьшения риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Cardiovascular diseases. WHO fact sheet 2015; № 310. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/(date accessed: 09/18/2021).

2. Glushchenko VA, Irklienko EK. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. Medicine and Healthcare Organization 2019; 4 (1): 56–62. Russian (Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения 2019; 4 (1): 56–62).

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpu S, et al. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. 20. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. The Lancet 2004; 364: 37–52. DOI: 10.1016/S0140–6736 (04) 17018–9.

4. Smulevich AB. Psychosomatic disorders in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform, 2016; 776 p. Russian (Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2016; 776 с.).

5. Sidorov PI. Algorithm for predicting the risk of coronary heart disease and the role of mental stress in the occurrence of the disease. Russian Journal of Cardiology 2007; 12 (5): 88–91. Russian (Сидоров П.И. Алгоритм прогноза риска ишемической болезни сердца и роль психического стресса в возникновении заболевания. Российский кардиологический журнал 2007; 12 (5): 88–91).

6. Bereznyak YuS, Seleznev SB. Clinical and psychological characteristics of patients with ischemic heart disease. Siberian Medical Journal 2017; 32 (1): 87–91. Russian (Березняк Ю.С., Селезнев С.Б. Клинико-психологические особенности больных ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал 2017; 32 (1): 87–91).

7. Pogosova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, et al. Psychosocial risk factors in patients with the most common cardiovascular diseases — arterial hypertension and coronary heart disease (according to the Russian multicenter study Kometa). Cardiology 2019; 59 (8): 54–63. Russian (Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями — артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным Российского многоцентрового исследования Комета). Кардиология 2019; 59 (8): 54–63).

8. Pogosova NV, Boytsov SA, Oganov RG, et al. Clinical and epidemiological program for the study of psychosocial risk factors in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (Kometa): the first results of a Russian multicenter study. Cardiology 2018; 58 (9): 47–58. Russian (Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (Комета): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология 2018; 58 (9): 47–58).

9. Trifonova EA. Strategies for coping with stress and human somatic health: theoretical approaches and empirical research. Izvestia of Herzen RGPU 2012; 145: 96–108. Russian (Трифонова Е.А. Стратегии совладания со стрессом и соматическое здоровье человека: теоретические подходы и эмпирические исследования. Известия РГПУ им. А.И. Герцена 2012; 145: 96–108).

10. Stable coronary heart disease: Clinical recommendation 2020 (04.09.2020)/Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. ICD 10: I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, 25.0, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.8, 25.9. Year of approval (frequency of revision): 2020. ID: KR155/1. URL: As of 04.09.2020 on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian (Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации 2020 (04.09.2020)/утв. Минздравом РФ. МКБ 10: I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I25.0, I25.1, I25.2, I25.3, I25.4, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9 Год утверждения (частота пересмотра): 2020. ID: КР155/1. URL: по состоянию на 04.09.2020 на сайте МЗ РФ).

11. Subbotin SV. Resistance to mental stress as a characteristic of the teacher's meta-individuality: PhD diss. Perm, 1993; 152 p. Russian (Субботин С.В. Устойчивость к психическому стрессу как характеристика метаиндивидуальности учителя: дис. … канд. психол. наук. Пермь, 1993; 152 с.).

12. Khanin YuL. A brief guide to the use of the Spielberger scale of reactive and personal anxiety. Leningrad, 1976; 18 p. Russian (Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИИ ФК, 1976; 18 с.).

13. Martinez-Sanchez F. The Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). Clinica y Salud 1996; 7: 19–32.

14. Mikhel ND, Korsunova EN, Sokolov IM. Psychodynamic and cognitive changes in patients with coronary heart disease. Modern Problems of Science and Education 2015; 3. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=17403 (date accessed: 10/07/2021). Russian (Михель Н.Д., Корсунова Е.Н., Соколов И.М. Психодинамические и когнитивные изменения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Современные проблемы науки и образования 2015; 3. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=17403 (дата обращения: 07.10.2021)).

15. Smulevich AB, Dubnitskaya EB, Voronova EI. On the problem of recognizing psychosomatic disorders in general medical practice. Mental Disorders in General Medicine 2017; 3/4: 4–10. Russian (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Воронова Е.И. К проблеме распознавания психосоматических расстройств в общемедицинской практике. Психические расстройства в общей медицине 2017; 3/4: 4–10).

16. Kodochigova AI, Kirichuk VF, Sinkeev MS, et al. Features of the psychological status of patients with various forms of coronary heart disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 744–9. Russian (Кодочигова А.И., Киричук В.Ф., Синькеев М.С. и др. Особенности психологического статуса пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 744–9).

17. Kodochigova AI, Kirichuk VF, Sinkeev MS, et al. Psychological characteristics of the personality of patients with coronary artery disease after a heart attack and myocardial revascularization through the prism of alexithymia. Psychosomatic and Integrative Research 2020; 6: 0402. Russian (Кодочигова А.И., Киричук В.Ф., Синькеев М.С. и др. Психологические особенности личности пациентов с ИБС после перенесенного инфаркта и реваскуляризации миокарда через призму алекситимии. Психосоматические и интегративные исследования 2020; 6: 0402).

18. Burlova ES, Provotorov VM. Specificity of treatment of patients with ischemic heart disease and alexithymia in old age. Russian Journal of Cardiology 2004; 2: 30–3. Russian (Бурлова Е.С., Провоторов В.М. Специфика лечения больных ишемической болезнью сердца и алекситимией в пожилом возрасте. Российский кардиологический журнал 2004; 2: 30–3).

19. Kodochigova AI, Kirichuk VF, Sinkeev MS, et al. Psychophysiological Characteristics of Male Survivors of Myocardial Infarction. International Journal of Biomedicine 2019; (9) 1: 19–22. DOI: 10.21103/Article 9 (1) _OA2.

20. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Tikhova GP. Analysis of the influence of traditional risk factors on the development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Russian Journal of Cardiology 2017; 5 (145): 104–10. Russian (Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Анализ влияния традиционных факторов риска на развитие ишемической болезни сердца при семейной гиперхолестеринемии. Российский кардиологический журнал 2017; 5 (145): 104–10).

УДК 616.12–005.4:616.314.18-002-036.12 Оригинальная статья

СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКИЙ ПАРОДОНТИТ: КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Т.Е. Липатова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***А.В. Еремин*** *— ректор ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Лепилин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, профессор, доктор медицинских наук.*

STABLE CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC PERIODONTITIS: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL PARALLELS

T.E. Lipatova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***A.V. Eremin*** *— Rector of the Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor, PhD;* ***A.V. Lepilin*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Липатова Т.Е., Еремин А.В., Лепилин А.В. **Стабильная ишемическая болезнь сердца и хронический пародонтит: клинико-микробиологические параллели. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 527–531.**

Цель: у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и хроническим пародонтитом (ХП) различной степени тяжести оценить клинико-лабораторный статус и функции эндотелия в сопоставлении с клинико-инструментальной и микробиологической характеристикой пародонта. *Материал и методы.* Обследовано 120 пациентов с ИБС и ХП; 55 с ХП без соматической патологии, 30 с ИБС и интактным пародонтом. *Результаты*. При ИБС в сочетании с ХП легкой степени уровень С-реактивного белка (4,5±1,5 мг/л), показатели функций эндотелия (эндотелин-1: 4,5±1,6 нг/мл; sICAM-1: 429,6±90,8 нг/мл; sVCAM-1: 932,2±137,4 нг/мл; эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД): 9,5±1,9%), характеристика толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА): 0,8±0,3 мм соответствуют таковым при ИБС без ХП. ИБС в сочетании с ХП средней и тяжелой степени ассоциирована с более тяжелой дислипидемией, высоким уровнем С-реактивного белка (8,8±4,7 мг/л), эндотелиальной дисфункцией (эндотелин-1: 5,8±1,9 нг/мл; sICAM-1: 489,7±98,1 нг/мл; sVCAM-1: 1012,5±184,6 нг/мл; ЭЗВД: 8,6±1,8%), увеличением ТИМ ОСА: 0,90±0,20 мм. *Заключение*. Стабильная ИБС в сочетании с ХП средней и тяжелой степени по сравнению с ИБС без ХП и ИБС с ХП легкой степени тяжести ассоциирована с более тяжелой дислипидемией, ремоделированием сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция у больных ИБС, как и активность пародонтита, сопряжена с колонизацией пародонта P. gingivalis и T. forsythia.

Ключевые слова: пародонтит; ишемическая болезнь сердца.

Lipatova TE, Eremin AV, Lepilin AV. **Stable coronary heart disease and chronic periodontitis: clinical and microbiological parallels. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 527–531.**

Purpose: in patients with stable coronary heart disease (CHD) and chronic periodontitis (CP) of varying severity, to assess the clinical and laboratory status and endothelial functions in comparison with the clinical, instrumental and microbiological characteristics of the periodontium. *Material and Methods.* 120 patients with CHD and CP were examined; 55 were with CP without somatic pathology, 30 were with CHD and intact periodontal disease. *Results.* In CHD in combination with mild CP, the level of C-reactive protein (4.5±1.5 mg/l), indicators of endothelial functions (endothelin-1: 4.5±1.6 ng/ml; sICAM-1: 429.6±90.8 ng/ml; sVCAM-1: 932.2±137.4 ng/ml; endothelium-dependent vasodilation (EDV): 9.5±1.9%), characteristics of common carotid artery intima-media thickness (CCA IMT): 0.8±0.3 mm correspond to those in CHD without CP. CHD in combination with moderate and severe CP is associated with more severe dyslipidemia, high levels of C-reactive protein (8.8±4.7 mg/L); endothelial dysfunction (endothelin-1: 5.8±1.9 ng/ml; sICAM-1: 489.7±98.1 ng/ml; sVCAM-1: 1012.5±184.6 ng/ml; EDV: 8.6±1.8%), increased CCA IMT: 0.90±0.20 mm. *Conclusion.* Stable coronary artery disease in combination with moderate and severe CP compared with coronary heart disease without CP and coronary heart disease with mild CP is associated with more severe dyslipidemia, vascular wall remodeling and endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease, like the activity of periodontitis, is associated with periodontal colonization by P. gingivalis and T. forsythia.

Key words: periodontitis; coronary heart disease.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении последних тридцати лет является основной причиной смертности в Российской Федерации, как и во всем мире [1]. Определено множество факторов риска развития ИБС, среди них: немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, семейный анамнез), модифицируемые факторы, которые могут контролироваться (дислипидемия, артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, повышенный индекс массы тела в сочетании с низкой физической активностью), психоэмоциональные и социальные факторы [2]. Но значительная доля ИБС не объясняется традиционными факторами риска, поэтому продолжается активный поиск новых маркеров, ассоциированных с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. В последнее время получены доказательства патогенетической роли хронического воспаления при ИБС и сердечно-сосудистых заболеваниях [4].

Хронический генерализованный пародонтит — воспалительно-деструктивное заболевание пародонта, характеризующееся разрушением связочного аппарата зуба, резорбцией костной ткани альвеолярного отростка, приводящее к потере зубов. В экономически развитых странах распространенность пародонтита среди взрослого населения составляет до 75%, примерно 20–30% пациентов имеют тяжелые формы заболевания [5].

Пародонтит связан с повышением ряда маркеров хронического воспаления, а из-за доказательств при-

Ответственный автор — Липатова Татьяна Евгеньевна
Тел.: +7 (903) 3280128
E-mail: lipatova.t@inbox.ru

частности хронического воспаления к патогенезу ИБС выдвинута гипотеза о связи между заболеванием пародонта и ИБС [6]. Наблюдательные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистой системы с уровнем доказательности А (связь аргументируется многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями или метаанализами), независимо от других общих факторов риска [7]. Однако остается открытым вопрос о том, как взаимодействие между факторами риска и заболеванием пародонта может изменить характер течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель: у пациентов со стабильной ИБС и хроническим пародонтитом (ХП) различной степени тяжести оценить клинико-лабораторный статус и функции эндотелия в сопоставлении с клинико-инструментальной и микробиологической характеристикой пародонта.

Материал и методы. Обследованы 120 пациентов со стабильной ИБС — стабильной стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) и ХП; 55 пациентов с ХП без соматической патологии, 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II ФК и интактным пародонтом. Среди пациентов со стабильной стенокардией у 33 выявлен ХП легкой степени, у 66 средней степени тяжести, у 21 тяжелый пародонтит, среди пациентов с ХП без соматической патологии у 25 имелось легкое, у 30 среднетяжелое поражение пародонта.

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрава РФ (2020). Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) правой плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения. Для характеристики вазоконстрикторной активности эндотелия изучали содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме, адгезивной функции эндотелия (содержание селектинов и молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM-1) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выполняли определение в крови уровня С-реактивного белка высокочувствительным методом (вч-СРБ).

В пародонтальных карманах и в зубном налете методом ПЦР-диагностики с использованием диагностических наборов изучены пять основных пародонтопатогенных бактерий: Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis), Tannerella forsythia (T. forsythia), Actinobacillus actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans), Prevotella intermedia (P. intermedia), Treponema denticola (T. denticola).

Все участники были проинформированы о целях и протоколе исследования, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistic 21.0. Для данных, распределенных в соответствии с нормальным законом распределения, рассчитывали среднюю (M) и стандартное отклонение (SD); в других случаях рассчитывали медиану (Me) и квартили (25%; 75%). Нормальный характер распределения числовых данных подтвержден критериями Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Использовали критерии оценки значимости различий Стьюдента и Манна — Уитни, критерий χ^2 Пирсона, коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Пациенты с ИБС в сочетании с ХП и больные ИБС без патологии пародонта были сопоставимы по возрасту, полу, весу и уровню артериального давления (АД), частоте курения, ожирения (табл. 1). Пациенты с ИБС и ХП по сравнению с больными ИБС без патологии пародонта характеризовались более существенными нарушениями липидного обмена: повышением общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и активностью системного воспаления по уровню вч-СРБ.

Регулярную антигипертензивную терапию получали 27 (22,5%) пациентов с ИБС и ХП и 8 (26,7%) пациентов с ИБС группы сравнения, остальные пациенты применяли антигипертензивные препараты ситуационно. Постоянно принимали липидснижающие препараты 4 пациента (13,3%) с ИБС и 10 пациентов (8,3%) с ХП и ИБС.

В табл. 2 представлены клинические данные пациентов с ИБС в зависимости от тяжести пародонтита. Из представленных данных следует, что курение и дислипидемия (повышение ОХ, ЛПНП, снижение ЛПВП) чаще ассоциированы со среднетяжелым и тяжелым течением пародонтита.

По сравнению с пациентами с ИБС без патологии пародонта (0,84±0,27 мм) и лицами группы контроля (0,66±0,10 мм) у пациентов с ИБС и ХП средней степени тяжести зарегистрировано значимое увеличение толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) (0,90±0,20 мм). ТИМ общей сонной артерии у пациентов с ИБС и ХП легкой степени соответствовала таковой у больных ИБС без патологии пародонта (0,83±0,25 мм, $p>0,05$). У 38 (31,4%) пациентов с ИБС и ХП и у 5 (16,7%) пациентов с ИБС без заболевания пародонта ($\chi^2=2,64$, $p=0,104$) при выполнении дуплексного сканирования сонных артерий выявлены атеросклеротические бляшки.

Установлено, что в группе пациентов с ХП на фоне ИБС значимо чаще, чем у пациентов без фоновой соматической патологии, в содержимом пародонтальных карманов определяли ДНК всех изучаемых пародонтопатогенных микроорганизмов (табл. 3). Наиболее часто регистрировали T. forsythia (85,8%), T. denticola и P. gingivalis (72,5%), несколько реже — A. actinomycetemcomitans (45,8%). У 9,1% пациентов с ХП на фоне ИБС в содержимом пародонтальных карманов ДНК пародонтопатогенов выделены не были. У пациентов с ХП и ИБС пародонтопатогены преимущественно создавали ассоциации: трех-, четырех- или пятикомпонентные (37,5; 30; 15,8% соответственно).

У пациентов с ИБС и ХП легкой степени тяжести показатели, характеризующие адгезивную и вазоконстрикторную функции эндотелия, соответствовали значениям в группе сравнения пациентов с ИБС без патологии пародонта. Уровень ЭЗВД у пациентов с ИБС и ХП легкой степени также существенно не отличался от величин, характерных для изолированного течения ИБС (табл. 4).

У пациентов с ИБС и среднетяжелым и тяжелым ХП установлены нарушения адгезивных свойств эндотелия, характеризующиеся повышением уровней E-селектина, P-селектина и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) по сравнению с больными ИБС без патологии пародонта и ИБС и ХП легкой степени. Содержание мощного вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) при ИБС в сочетании со среднетяжелым и тяжелым ХП было существенно повышено по сравне-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ИБС в сочетании с пародонтитом

Показатель	Практически здоровые лица, n=25	Группа пациентов		χ^2/значимость (p)
		с ИБС, n=30	с ИБС и ХП, n=120	
Возраст, лет	50,1±4,7	51,4±5,6	51,8±6,4	p_1=0,251 p_2=0,810
Мужской пол; n (%)	16 (64,0)	20 (66,7)	81 (67,5)	χ^2=0,11; p_1=0,816 χ^2=1,24; p_2=0,288
Офисное САД, мм рт. ст.; M±SD	122,6±6,5	148,7±12,5*	145,2±11,4*	p_1< 0,001 p_2=0,240
Офисное ДАД, мм рт. ст.; M±SD	79,3±6,8	91,7±9,9*	92,4±11,9*	p_1< 0,001 p_2=0,603
Наличие АГ, n (%)	0	28 (93,3)	116 (96,7)	χ^2=0,69; p_2=0,345
ИМТ, кг/м²; Me [Q25; Q75]	23 [22,4; 24,5]	29 [26,8; 30,5] *	29 [26,7; 31,0] *	p_1<0,001 p_2=0,939
ИМТ>30 кг/м²; n (%)	2 (8,0)	8 (26,7) *	35 (29,2) *	χ^2=4,88; p_1=0,027 χ^2=0,41; p_2=0,524
ОТ, см; Me [Q25; Q75]	77 [72;8]	88,5 [86,3;98,0] *	89 [86,0;100,0] *	p_1<0,001 p_2=0,737
Частота курения; n (%)	2 (8,0)	12 (40,0) *	47 (39,2) *	χ^2=8,98; p_1=0,003 χ^2=0,01; p_2=0,933
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	7 (28,0)	11 (36,7)	45 (37,5)	χ^2=0,81; p_1=0,368 χ^2=0,01; p_2=0,933
ОХ, ммоль/л; M±SD	4,6±0,4	5,6±0,7*	6,00±0,7*	p_1<0,001 p_2=0,032
ХС-ЛПНП, ммоль/л; M±SD	2,2±0,4	3,7±0,7*	4,1±0,9*	p_1=0,004 p_2=0,008
ХС-ЛПВП, ммоль/л; M±SD	1,6±0,2	1,3±0,2*	1,2±0,2*	p_1<0,001 p_2=0,028
Триглицериды, ммоль/л; M±SD	1,2±0,2	1,5±0,3*	1,6±0,4*	p_1<0,001 p_2=0,60
вч-СРБ, мг/л; M±SD	1,3±0,4	4,9±1,6*	7,6±4,5*	p_1<0,001 p_2=0,028

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОХ — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ХП — хронический пародонтит; p_1 — значимость различий в группе пациентов с ХП и фоновой ИБС и практически здоровых лиц; p_2 – значимость различий в группе пациентов с ХП и фоновой ИБС и пациентов с ИБС без патологии пародонта; * — различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от тяжести пародонтита

Показатель	Группа пациентов			p
	с ИБС, n=30	с ИБС и ХП легкой степени, n=33	с ИБС и ХП средней и тяжелой степени, n=87	
Возраст, лет; M±SD	51,4±5,6	51,3±6,7	51,9±6,3	p_1=0,869 p_2=0,633
Офисное САД, мм рт. ст.; M±SD	148,7±12,5	149,9±11,0	146,1±11,4	p_1=0,124 p_2=0,295
ИМТ>30 кг/м²; n (%)	8 (26,7)	6 (18,2)	29 (33,3)	χ^2=0,655; p_1=0,418 χ^2=2,69; p_2=0,103
Частота курения; n (%)	12 (40,0)	8 (24,2)	39 (44,8) *	χ^2=1,801; p_1=0,180 χ^2=4,290; p_2=0,036
ОХ, ммоль/л; M±SD	5,6±0,7	5,6±0,	6,1±0,7*	p_1=0,599 p_2<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л; M±m	3,7±0,7	3,2±0,6#	4,5±0,8*	p_1=0,011 p_2<0,001

Окончание табл. 2

Показатель	Группа пациентов			p
	с ИБС, n=30	с ИБС и ХП легкой степени, n=33	с ИБС и ХП средней и тяжелой степени, n=87	
ХС-ЛПВП, ммоль/л; M±m	1,3±0,2	1,3±0,2	1,1±0,2*	p_1=0,690 p_2<0,001
Триглицериды, ммоль/л; M±SD	1,5±0,3	1,6±0,4	1,6±0,3	p_1=0,076 p_2=0,651
вч-СРБ, мг/л; M±SD	4,9±1,6	4,5±1,5	8,8±4,7*	p_1=0,217 p_2<0,001

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ОХ — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ХП — хронический пародонтит; # — различия по сравнению со значениями у пациентов с ИБС статистически значимы (p<0,05); * — различия по сравнению со значениями у пациентов с ХП легкой степени и ИБС статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3

Частота выделения пародонтопатогенных видов бактерий в пародонтальных карманах и/или зубном налете пациентов с пародонтитом на фоне ИБС

Микроорганизмы	Группа пациентов		χ^2	p
	с ХП без фоновой патологии, n=55 (%)	с ХП на фоне ИБС, n=120 (%)		
A. actinomycetemcomitans	15 (27,3)	55 (45,8) *	5,4	0,020
P. gingivalis	28 (50,9)	87 (72,5) *	8,5	0,004
T. forsythia	36 (65,6)	103 (85,8) *	11,0	0,001
P. intermedia	25 (45,5)	82 (68,3) *	8,30	0,005
T. denticola	29 (52,7)	87 (72,5) *	12,0	0,001
Не выделено	5 (9,1)	5 (9,1)	-	-

Примечание: * — различия показателей у пациентов с ХП и ИБС и пациентов с ХП без фоновой патологии статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4

Показатели эндотелиальной функции у пациентов с пародонтитом на фоне ИБС и без фоновой соматической патологии

Показатель	Контрольная группа, n=25	Группа пациентов		
		ИБС, n=30	с ХП легкой степени, без соматической патологии и в сочетании с ИБС, n=25/33	с ХП средней и тяжелой степени, без соматической патологии и в сочетании с ИБС, n=30/87
ЭТ-1, нг/мл	1,6±1,4	4,7±2,2*	1,7±1,1 4,5±1,6*&	1,9±1,6 5,8±1,9**&#
sICAM-1, нг/мл	238,5±111,9	417,0±96,6*	253,0±94,1 429,6±90,8*&	284,0±106,2 489,7±98,1**&#
sVCAM-1, нг/мл	768,8±107,5	954,6±126,0*	782,1±187,3 932,2±137,4*&	812,1±175,4 1012,5±184,6**&#
sE-селектин, нг/мл	20,7±7,2	42,8±14,2*	24,9±11,6 38,7±10,2*&	30,5±12,5* 57,3±21,1**&#
sP-селектин, нг/мл	129,8±54,3	193,7±39,0*	144,8±38,7 186,1±31,7*&	175,7±35,8* 211,4±51,7**&#
ЭЗВД, %	15,4±6,6	9,6±2,1*	14,5±2,3 9,5±1,9*&	13,1±2,3* 8,6±1,8**&#

Примечание: данные представлены в виде M±SD; ЭТ-1 — эндотелин-1; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; в числителе расположены показатели у больных ХП без соматической патологии, в знаменателе — у больных ХП в сочетании с ИБС;* — различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц статистически значимы (p<0,05); ** — различия по сравнению со значениями у практически здоровых лиц и пациентов с ИБС без патологии пародонта статистически значимы (p<0,05); & — различия по сравнению со значениями у пациентов с ХП без ИБС статистически значимы (p<0,05); # — различия по сравнению со значениями у пациентов с ХП легкой степени тяжести статистически значимы (p<0,05).

нию с больными ИБС без патологии пародонта и ИБС и ХП легкой степени. Показатель ЭЗВД плечевой артерии при ИБС в сочетании с среднетяжелым и тяжелым ХП был существенно снижен и значимо отличался от значений, характерных для изолированного течения ИБС и ИБС в сочетании с ХП легкой степени.

Определено, что значение пародонтального индекса у пациентов с ХП и ИБС коррелирует с нарастанием концентрации в крови молекул межклеточной адгезии (VCAM-1) и ЭТ-1 (r=0,44 и 0,49 соответственно). Нарастание содержания СРБ в крови пациентов с ХП и ИБС также соответствовало повышению уровня молекул адгезии и вазоконстрикторного фактора ЭТ-1 (r=0,52 и 0,54 соответственно). Показатель ЭЗВД плечевой артерии пациентов с ХП и ИБС снижался соответственно нарастанию активности как местных деструктивных процессов в пародонте по пародонтальному индексу (r=–0,42, p<0,001, Спирмен), так и системного воспаления по содержанию СРБ в крови (r=–0,49, p<0,001, Спирмен).

Выделение в содержимом пародонтальных карманов ДНК таких пародонтопатогенов, как P. gingivalis и T. forsythia, у пациентов с ХП на фоне ИБС имело статистически значимую связь с повышением уровня VCAM-1 (r=0,53 и 0,40 соответственно), ICAM-1 (r=0,39 и 0,36 соответственно) и содержания в крови ЭТ-1 (r=0,45 и 0,39 соответственно).

Обсуждение. Полученные нами данные позволили уточнить характер ассоциации изменений липидного обмена, состояния сосудистой стенки и функциональных свойств эндотелия у пациентов со стабильной ИБС и хроническим пародонтитом различной степени тяжести.

Ранее установлено, что заболевания пародонта саязаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а пародонтопатогенные бактерии могут служить факторами высокого риска прогрессии атеросклероза [8]. Пародонтопатогенные микроорганизмы могут непосредственно проникать в стенку артерии и колонизировать атеросклеротические бляшки [9]. Под влиянием эндотоксинов пародонтопатогенов инициируются хроническое системное воспаление, инфильтрация воспалительных клеток в эндотелий крупных артерией и пролиферация гладких мышц сосудов, т. е. основные этапы атерогенеза [10].

В ряде исследований демонстрируется, что у пациентов с заболеваниями пародонта регистрируется повышение в крови уровня воспалительных медиаторов по сравнению со здоровым контролем. Многие из этих медиаторов значимы для повреждения сосудистой стенки, их повышение расценивается либо как потенциальная связь между пародонтальной инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо как маркер существующего заболевания [11]. В условиях хронического системного воспаления снижается выработка липопротеинлипазы, которая регулирует липидный обмен, что приводит к повышению уровня холестерина и ЛПНП в сыворотке, усилению окисления ЛПНП, цитотоксичного для эндотелиальных клеток [12].

Согласно результатам наших исследований, для пациентов с ИБС с ХП средней степени тяжести по сравнению с больными ИБС без патологии пародонта характерны более выраженные дислипидемия и активность системного воспаления по уровню вч-СРБ. При сравнимом влиянии таких факторов риска, как возраст, мужской пол, ожирение, и контроле АД течение ИБС в сочетании с ХП средней степени тяжести по сравнению с ИБС без патологии пародонта характеризуется более выраженным ремоделированием сосудистой стенки по изменению толщины комплекса интима-медиа ОСА. Такие пародонтопатогены, как P. gingivalis и T. forsythia, у пациентов с ИБС и ХП прямо или опосредованно могут усугублять нарушения адгезивной и вазоконстрикторной функций эндотелия.

Заключение. Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС выраженность дислипидемии, ТИМ ОСА и функции эндотелия ассоциированы с тяжестью поражения пародонта. ИБС в сочетании с ХП легкой степени проявляется типичными для изолированного течения стабильной стенокардии изменениями функций эндотелия, характеристики ТИМ ОСА. ИБС в сочетании с ХП средней и тяжелой степени ассоциирована с более тяжелой дислипидемией, активностью системного воспаления, ремоделированием сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией. Нарушение вазодилатирующей, вазоконстрикторной функций и увеличение адгезивности эндотелия у больных ИБС, как и активность пародонтита, сопряжены с колонизацией пародонта P. gingivalis и T. forsythia. Это позволяет рекомендовать включение периодической консультации стоматолога в план динамического наблюдения пациентов со стабильной стенокардией.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Vos Th. GBD 2019 Diseases and Injuries: Collaborators Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet 2020; 396: 1135–59.

2. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV. Monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in Russia: realities and prospects: Value for practice. Bulletin of Roszdravnadzor 2018; 1: 21–4. Russian (Шальнова С. А. Драпкина О. М., Концевая А. В. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России: реалии и перспективы: Значение для практики. Вестник Росздравнадзора 2018; 1: 21–4.)

3. Eremin AV, Lipatova TE, Lepilin AV, et al. Assessment of cardiovascular risk factors in patients with chronic periodontitis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 45–9. Russian (Еремин А. В., Липатова Т. Е., Лепилин А. В. и др. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим пародонтитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 1: 45–9).

4. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. Int J Mol Sci 2018; 19 (7): E1978.

5. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, et al. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. J Am Dent Assoc 2018; 149 (7): 576–88.

6. Pejcic A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; (303): 407–14.

7. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus report. J Clin Periodontol 2020; 47: 268–88.

8. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. Postgrad Med J 2017; 93: 215–20.

9. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques: A controlled clinical and laboratory trial. J Periodontal Res 2004; 39: 442–6.

10. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. J Intern Med 2015; 278: 483–93.

11. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. J Endoc 2013; 39: 1205–17.

12. Fentoglu O, Bozkurt FY. The bi-directional relationship between periodontal disease and hyperlipidemia. Eur J Dent 2008; 2: 142.

УДК 616.127–005.8: [616.33:616.342] –002.44:614:316:159.944.4 (045) Оригинальная статья

ЗДОРОВЬЕ ПОПУЛЯЦИИ И СОЦИАЛЬНЫЙ СТРЕСС (НА ПРИМЕРЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ)

Т. Е. Липатова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Л. А. Тюльтяева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Т. П. Денисова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук.*

POPULATION HEALTH AND SOCIAL STRESS (FROM THE PREVALENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND GASTRIC AND DUODENAL ULCER)

T. E. Lipatova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***L. A. Tyultyaeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***T. P. Denisova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Липатова Т. Е., Тюльтяева Л. А., Денисова Т. П. **Здоровье популяции и социальный стресс (на примере распространенности инфаркта миокарда и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 532–535.**

Цель: анализ здоровья популяции как маркера социального стресса на примере сопоставления аналитических параметров распространенности инфаркта миокарда (ИМ) и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (далее ЯБ). *Материал и методы.* Изучены данные официальных статистических отчетов комитета здравоохранения г. Саратова. Исследовали распространенность ИМ и ЯБ в 1990–2000 гг. О возбудимости, чувствительности, устойчивости популяционной системы судили по анализу скоростных характеристик и фрагментов фазовых портретов распространенности ИМ и ЯБ в многомерном фазовом пространстве. *Результаты.* Выявлена разнонаправленность скоростных характеристик динамики распространенности ИМ и ЯБ в популяции; разное число моментов времени, когда знак скорости изменения распространенности патологии менялся на противоположный (для ИМ 5 раз, для ЯБ 3 раза); направление движения изображающей точки центробежное для ИМ и центростремительное для ЯБ. *Заключение.* Возбудимость и устойчивость популяционной системы выше по показателю распространенности ИМ, чувствительность популяционной системы выше по показателю распространенности ЯБ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, социальный стресс.

Lipatova TE, Tyultyaeva LA, Denisova TP**. Population health and social stress (from the prevalence of myocardial infarction and gastric and duodenal ulcer). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 532–535.**

Purpose: to analyze the health of the population as a marker of social stress by comparing the analytical parameters of the prevalence of myocardial infarction (MI) and gastric and duodenal ulcer (U). *Material and Methods.* We examined the data of the official statistical reports of the Saratov Health Committee. The prevalence of MI and U in 1990–2000 was studied. The excitability, sensitivity, and stability of the population system were judged by analyzing the speed characteristics and fragments of phase portraits of the prevalence of MI and U in a multidimensional phase space. *Results.* The multidirectional speed characteristics of the dynamics of the prevalence of MI and U in the population were revealed; a different number of time points when the sign of the rate of change in the prevalence of pathology changed to the opposite (for MI — 5 times, for U — 3 times); the direction of movement of the image point is centrifugal for MI and centripetal for U. *Conclusion.* The excitability and stability of the population system is higher in terms of the prevalence of MI, the sensitivity of the population system is higher in terms of the prevalence of U.

Key words: myocardial infarction, gastric and duodenal ulcer, social stress.

Введение. Значительные социальные потрясения (смена социальных формаций, войны), неоднократно происходившие в российской истории XX в., сопровождались коренной ломкой привычных политических и экономических координат [1], что названо социальным стрессом [2]. Социальный стресс характеризуется неспецифичностью реакций, адаптационной активностью в качестве механизма преодоления стресса [3]. Он провоцирует возникновение артериальной гипертензии, нарушение сна, нерациональное питание, увеличение потребления алкоголя и никотина, изменение материального и социально-психологического уклада жизни населения, нарастание психологического неблагополучия, возникновение психических расстройств [1, 4–6]. Единственный социальный стресс в истории нашей страны XX в., который развивался на фоне стабильной работы службы медицинской статистики, — это социальный стресс 1990-х гг.

В периоды социального стресса изменения распространенности отдельных форм патологии внутренних органов, требующие экстренной помощи (например, инфаркт миокарда (ИМ), некоторые заболевания органов пищеварения), адекватно отражают «дефект» популяционного здоровья, поскольку мало зависят от субъективизма медицинского персонала и уровня культуры населения [7–9].

Популяция является динамической биологической системой, т. е. меняющей свое состояние с течением времени, а здоровье популяции — это одна из ее важнейших характеристик [7]. Механизмы реагирования системы на внешнее воздействие связаны со свойствами самой системы: ее адаптационным резервом, возбудимостью, чувствительностью и про-

Ответственный автор — Тюльтяева Лариса Анатольевна
Тел.: +7 (905) 3691086
E-mail: larisa72@list.ru

чими характеристиками. Биологическая система после любого внешнего воздействия стремится к стабилизации, иногда на новом уровне, к сохранению динамического равновесия [10]. Социальный стресс служит источником внешнего воздействия на популяцию, недостаточно изученным к настоящему времени. Изучение периода социального стресса с точки зрения здоровья популяции поможет сформировать более четкую картину воздействия на человека социального стресса, внесет определенный вклад в развитие медицины, психологии, социологии и других наук о человеке.

Цель: анализ здоровья популяции как маркера социального стресса на примере сопоставления аналитических параметров распространенности ИМ и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (далее ЯБ).

Материал и методы. Распространенность в популяции ИМ и ЯБ изучена на основании официальных статистических отчетов комитета здравоохранения г. Саратова (форма №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения»; форма №14 «Сведения о деятельности стационара») с 1990 по 2000 г.

Аналитическая формула исследования основана на том, что все процессы в популяционной системе имеют потенциально непрерывный характер, поэтому дискретные статистические данные были описаны полиномами высокой степени. Степень полинома подбиралась эмпирически так, чтобы графическое выражение полинома точно и плавно ложилось на экспериментальные параметры. На основе этого получены скоростные характеристики изменения распространенности ИМ и ЯБ в указанный промежуток времени, а также составлены фрагменты фазовых портретов распространенности ИМ и ЯБ в многомерном фазовом пространстве. Фазовый портрет — это способ наглядного описания динамической системы, при котором каждому мгновенному состоянию колебательной системы на плоскости, координатами которой служат положение (X) и скорость движения (Y) системы, соответствует одна точка (X, Y). Она отражает определенную фазу колебаний системы, отсюда возникли термины: фазовая плоскость и фазовый портрет поведения системы [10]. Состояние системы считалось устойчивым, если движение «изображающей» точки происходило по замкнутой или центростремительной траектории, и неустойчивым, если движение «изображающей» точки происходило по центробежной траектории. Анализ скоростных характеристик и фрагментов фазовых портретов изменения распространенности ИМ и ЯБ позволил оценивать возбудимость, чувствительность и устойчивость исследуемой системы по данным параметрам [10].

Результаты. На рис. 1 представлена диаграмма, отражающая сопоставление максимальных и минимальных скоростей изменения распространенности ИМ и ЯБ: амплитуда колебаний скоростей изменения распространенности патологии больше для ЯБ по сравнению с ИМ (3,7 против 1,5).

Обращает на себя внимание разнонаправленность скоростных характеристик динамики распространенности ИМ и ЯБ в популяции. Так, 1994 г. характеризовался максимальной скоростью распространенности ИМ среди населения, но минимальной скоростью распространенности ЯБ в той же популяции. Для 1999 г. свойственно обратное соотношение: минимальная скорость распространенности ИМ среди населения и максимальная скорость распространенности ЯБ.

Смена знака скорости распространенности патологии на противоположный происходила по показа-

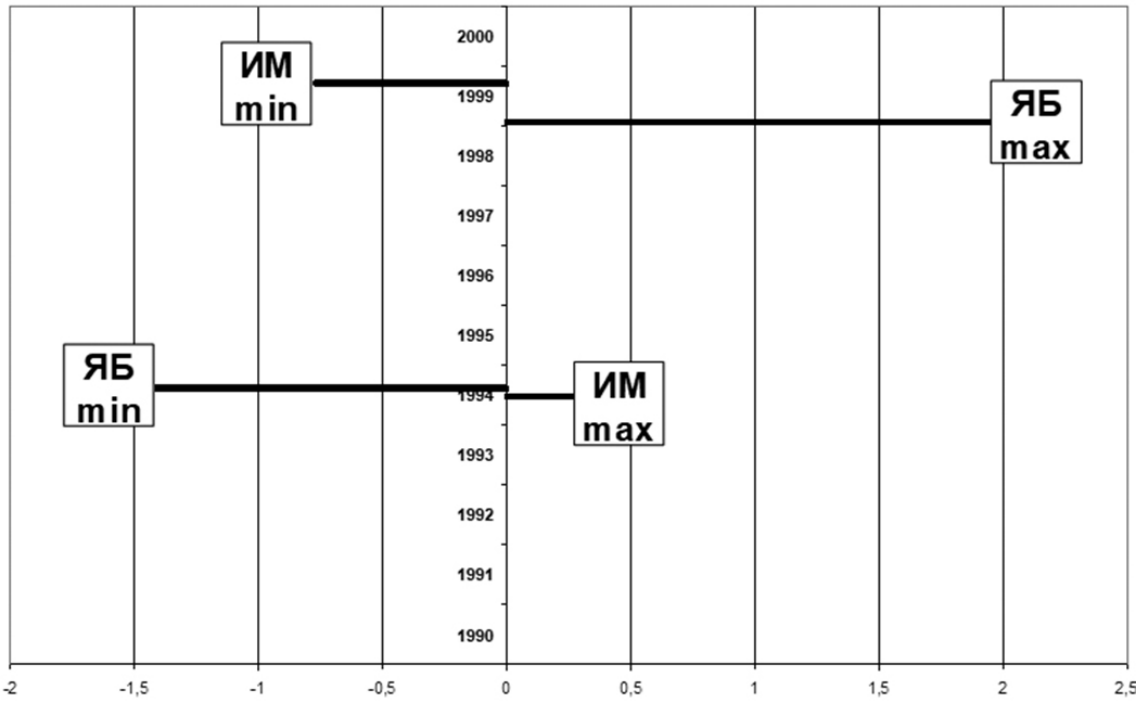


Рис. 1. Максимальные и минимальные скорости изменения распространенности инфаркта миокарда (ИМ) и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ):
X — скорость изменения распространенности патологии (‰/год); Y — время (годы)

телю распространенности ИМ — 5 раз, а по показателю распространенности ЯБ 3 раза (таблица).

Моменты смены знака скорости распространенности ИМ и ЯБ на противоположный (по годам)

Патология	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
ИМ	0	—	+	0	—	+	0	—	0	0	0
ЯБ	0	0	0	+	0	0	0	0	—	0	+

Примечание: **+** — смена знака скорости распространенности патологии с отрицательного на положительный; **—** – смена знака скорости распространенности патологии с положительного на отрицательный; 0 — отсутствие смены знака скорости распространенности патологии.

Фрагменты фазовых портретов распространенности ИМ и ЯБ в популяции (рис. 2) во многом идентичны: изображающая точка в обоих случаях движется по часовой стрелке. Однако есть и существенное различие: изображающая точка для ИМ характеризуется в большей степени центростремительным направлением движения, а для ЯБ — центробежным.

Обсуждение. Амплитуда колебаний скоростей изменения любых параметров во времени отражает степень возбудимости системы по данному параметру [10]. Изучаемая популяционная система оказалась более возбудимой по показателю распространенности ЯБ, чем по показателю распространенности ИМ. Именно для ЯБ оказалась наивысшей как скорость роста, так и скорость торможения ее распространенности среди населения. Амплитуда скоростей изменения распространенности среди населения ИМ была значительно меньшей, чем ЯБ (1,5 и 3,7 соответственно).

Разнонаправленность скоростных характеристик динамики распространенности ИМ и ЯБ в популяции (1994 г. — максимальная скорость распространенности ЯБ, но минимальная — ИМ; 1999 г. — наоборот) (см. рис. 1) свидетельствует о существовании единых механизмов, не изученных на данный момент, одновременно приводящих к стимулированию скорости распространенности одних и стабилизации других форм патологии среди населения.

Количество моментов смены знака скорости изменения изучаемых показателей свидетельствует о чувствительности системы по данным показателям [10]. Соответственно, распространенность в популяции ИМ оказалась параметром, более чувствительным к внешним воздействиям на систему (5 раз менялся знак на противоположный), чем показатель распространенности ЯБ (3 раза менялся знак на противоположный). Иными словами, показатель распространенности ЯБ в популяции реагировал на внешние воздействия на систему реже, но мощнее, судя по амплитуде скоростей изменения распространенности двух изучаемых форм патологии.

Движение изображающей точки по часовой стрелке на фрагментах фазовых портретов распространенности ИМ и ЯБ подчеркивает схожую реакцию изучаемых параметров на внешние воздействия [10]. Однако изображающая точка на фрагменте фазового портрета распространенности ЯБ имела однозначно центробежное направление, а на фрагменте фазового портрета распространенности ИМ — скорее центростремительное, т.е. положение системы по показателю распространенности ИМ являлось более устойчивым, чем по показателю распространенности ЯБ.

Заключение. Аналитические параметры распространенности в популяции как ИМ, так и ЯБ демонстрировали ответ на социальный стресс, но различного характера. Такие характеристики популяционной системы, как возбудимость, чувствительность и устойчивость, различались для ИМ и ЯБ. Возбудимость и устойчивость популяционной системы была выше по показателю распространенности ИМ, чувствительность популяционной системы оказалась выше по показателю распространенности ЯБ.

Таким образом, выявить основные тенденции в изменении здоровья популяции, часто незаметные при стандартном анализе линейных данных, позволяет анализ скоростных характеристик и фрагментов фазовых портретов распространенности патологии в популяции.

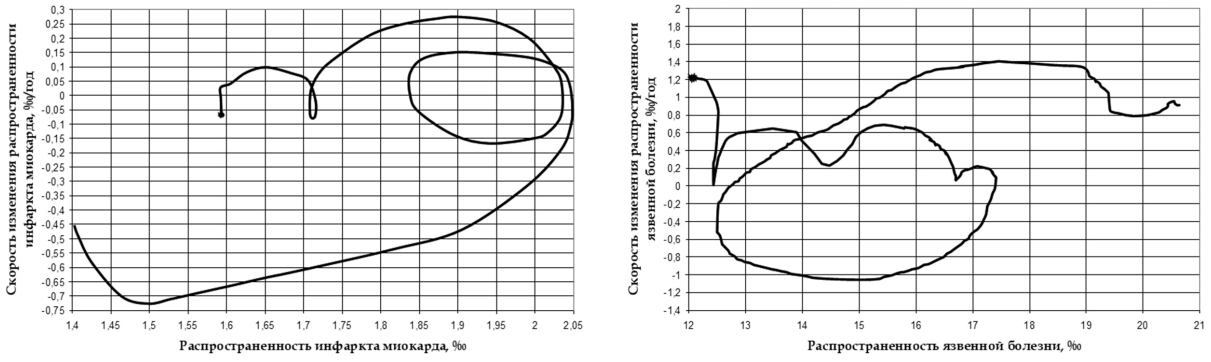
Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Khmel AA. Development of theoretical views on the impact of social stress as a health risk factor at the beginning of the XXI century. Innovation and Investment 2020; (7): 84–8. Russian (Хмель А.А. Развитие теоретических взглядов на воздействие социального стресса как фактора риска здоровью в начале XXI века. Инновации и инвестиции 2020; (7): 84–8).

2. Velichkovsky BT. Human health and social stress. Russian Journal of Rehabilitation Medicine 2016; (1): 3–18. Russian (Величковский Б.Т. Здоровье человека и социальный стресс. Russian Journal of Rehabilitation Medicine 2016; (1): 3–18).

3. Smoleva EO. Social stress and its coping strategies: Analysis of concepts and models. Social Space 2020; 6 (3): 3.



а *б*

Рис. 2. Фрагменты фазовых портретов распространенности инфаркта миокарда (*а*) и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (*б*):
X — распространенность патологии (‰); Y — скорость изменения распространенности патологии (‰/год)

Russian (Смолева Е.О. Социальный стресс и стратегии его преодоления: анализ концепций и моделей. Социальное пространство 2020; 6 (3): 3).

4. Vasilenko EA. Psychological mechanisms of the impact of social stress on the socio-psychological adaptation of the individual. Bulletin of the South Ural State Humanitarian and Pedagogical University 2019; (4): 279–302. Russian (Василенко Е.А. Психологические механизмы воздействия социального стресса на социально-психологическую адаптацию личности. Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета 2019; (4): 279–302).

5. Denhardt DT. Effect of stress on human biology: epigenetics, adaptation, inheritance, and social significance. Journal of Cellular Physiology 2018; 233 (3): 1975–84.

6. Troisi A. Social stress and psychiatric disorders: evolutionary reflections on debated questions. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2020; 116: 461–69.

7. Chernenkov YuV, Denisova TP, Tyultyaeva LA, Shuldyakov VA. Mathematical gastroenterology. Saratov: SSMU, 2013; 298 p. Russian (Черненков Ю.В., Денисова Т.П., Тюльтяева Л.А., Шульдяков В.А. Математическая гастроэнтерология. Саратов: Изд-во СГМУ, 2013; 298 с.).

8. Lipatova TE, Tyultyaeva LA, Semenov SV, Kovalev EP. The structure of the “acute abdomen” in a period of social stress in a large industrial center. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (2): 338–41. Russian (Липатова Т.Е., Тюльтяева Л.А., Семенов С.В., Ковалев Е.П. Структура «острого живота» в период социального стресса в крупном промышленном центре. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (2): 338–41).

9. Tyultyaeva LA, Denisova TP, Lipatova TE. Social stress as a risk factor of digestive diseases in the population of different age. Journal of Sociology and Social Anthropology 2015; 18 (1): 139–45. Russian (Тюльтяева Л.А., Денисова Т.П., Липатова Т.Е. Социальный стресс как фактор риска возникновения заболеваний органов пищеварения у населения разного возраста. Журнал социологии и социальной антропологии 2015; 18 (1): 139–45).

10. Volkenshteyn MV. Biophysics. Moscow: Nauka, 1988; 591 p. Russian (Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988; 591 с.).

УДК 616–005.2:616.13–004.6 (045) Оригинальная статья

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТОКОВ КРОВИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ РАЗНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Ф. Лукьянов *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Т.И. Капланова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***В.Д. Петрова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук.*

BLOOD FLOW DISTRIBUTION DURIING THE FORMATION OF DIFFERENT PATHOGENETIC VARIANTS OF ARTERIAL HYPERTENSION

V.F. Lukyanov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***T.I. Kaplanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***V.D. Petrova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Лукьянов В.Ф., Капланова Т.И., Петрова В.Д. **Распределение потоков крови при формировании разных патогенетических вариантов артериальной гипертензии. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 535–541.**

Цель: оценка распределения объемного кровотока в формировании различных клинико-патогенетических вариантов гипертонии. *Материал и методы.* Обследовано 128 больных, у которых определяли показатели объемного кровотока на аорте и плечевой артерии. *Результаты.* При вазоконстрикторной гипертензии ударный объем в плечевой артерии и коэффициент распределения кровотока (КРК) были в 4 раза меньше аналогичных показателей больных с объемной гипертензий. У больных с гиперкинетической гипертензией энергия выброса крови и КРК более чем в 3 раза превосходили такие же показатели при других вариантах артериальной гипертензии (АГ). З*аключение.* Выделены характерные гемодинамические признаки распределения потоков крови, которые могут использоваться для диагностики различных патогенетических фенотипов АГ.

Ключевые слова: патогенетические варианты артериальной гипертензии, состояние гемодинамики.

Lukyanov VF, Kaplanova TI, Petrova VD. **Blood flow distribution duriing the formation of different pathogenetic variants of arterial hypertension. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 535–541.**

Purpose: to assess the volumetric blood flow distribution during the formation of different clinical and pathogenetic variants of hypertension. *Material and Methods*. A total of 128 patients were examined, in whom the indices of volumetric blood flow in the aorta and brachial artery were determined. *Results.* In vasoconstrictor hypertension, the stroke volume in the brachial artery and the blood flow distribution coefficient were 4 times less than in patients with volumetric hypertension. In patients with hyperkinetic hypertension, the energy of blood ejection and the blood flow distribution coefficient was more than 3 times higher than the same indicators in other variants of hypertension. *Conclusion*. Characteristic hemodynamic signs of the blood flow distribution that can be used to diagnose various pathogenetic phenotypes of arterial hypertension are identified.

Kew words: pathogenetic variants of arterial hypertension, hemodynamic status.

Введение. Фундаментальной особенностью формирования системного кровотока является его распределение с увеличением объема крови в функционально активных органах и тканях, что сопровождается снижением объемного кровотока в других частях тела. Объемный кровоток формируется при непосредственном участии сердечного выброса и тонуса сосудов, что является характерной чертой артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время большое внимание при изучении патогенеза АГ уделяется эластичности сосудов, определяемой скоростью пульсовой волны, и механизмам регуляции внутриорганного кровотока [1, 2].

При АГ хорошо изучено состояние сердечного выброса, а перераспределение кровотока недостаточно освещено в литературе и в основном рассматривается в связи с медикаментозным воздействием.

Цель: оценка распределения кровотока у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами течения АГ в рамках модели, учитывающей сердечный выброс и состояние объемного кровотока в плечевой артерии.

Материал и методы. Состояние гемодинамики изучено у 128 больных АГ, среди которых 66 мужчин и 62 женщины. Средний возраст обследованных составлял 45,4±10,9 года, средняя длительность заболевания 14,5±10,1 года. Преобладали больные со II стадией АГ (109 человек), АГ I стадии диагностирована у 12 пациентов, АГ III стадии зарегистрирована у 7 больных. Контрольную группу составили 20 человек (13 мужчин и 7 женщин), средний возраст обследованных контрольной группы был сопоставим с этим параметром у больных основной группы и составил 40,3±9,4 года.

Гемодинамические показатели анализировали методом ультразвукового допплер-сканирования в утренние часы, после 20-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Оценивали гемодинамические показатели сердца и аорты на аппарате Apogee CX датчиком 3,5 МГц, при определении допплерографии плечевой артерии использовали датчик 7,5 МГц. Обследование осуществляли по стандартным методикам в постоянно-волновом и импульсном режимах.

Гемодинамические показатели сердца оценивали по стандартным методикам с определением размеров полостей сердца во время систолы и диастолы. Показатели сосудистой гемодинамики оценивали по максимальному и минимальному диаметру плечевой артерии при пульсаторных колебаниях. Измеряли скорость движения крови в аорте (V1) и в плечевой артерии (V2). Объемный кровоток сердца оценивали по общепринятой методике с определением ударного (УО1) и минутного (МО1) объемов левого желудочка. Рассчитывали общее периферическое сопротивление (ОПС). Показатели ударного (УО2) и минутного объема плечевой артерии (МО2) определяли по ранее описанной методике [3].

Для определения регионарного периферического сопротивления (РПС) на плечевой артерии использовалось уравнение Бернулли:

$$Zrg+P+\frac{gV^2}{2}=\text{const}.$$

Так как кровообращение происходит в замкнутой системе, изучаемые параметры соотносятся между собой следующим образом:

$$Z1+P1/pg+V1^2/2g=Z2+P2/pg+V2^2/2g=\text{const}.$$

Из уравнения можно рассчитать разность давления между аортой и плечевой артерией:

$$\Delta P1=pV1^2/2 - pV2^2/2=0{,}5p\,(V1^2 - V2^2)\ (\text{кг}/\text{с}^2/\text{м}).$$

По соотношению разности давления и объемного кровотока на плечевой артерии определялось РПС на плечевой артерии по формуле:

$$РПС=DP/Q2,$$

где РПС — регионарное периферическое сопротивление на плечевой артерии (Мнхс/м^5); Q2 (УО2) — ударный объем на плечевой артерии (м^3); DP — разность давления на отрезке «аорта — плечевая артерия» (Па).

Дополнительно оценивали кинетическую энергию (Wкин) выброса крови из левого желудочка.

Кинетическая энергия сердечного выброса рассчитывалась по формуле:

$$Wкин=\frac{\rho \times V \times v^2}{2},$$

где r — плотность крови; V — ударный объем; v^2 — квадрат скорости движения крови.

Для оценки распределения кровотока предложен новый показатель — коэффициент распределения кровотока (КРК), который дает возможность определить сосудистую фракцию сердечного выброса в относительных величинах и рассчитывается как отношение ударного сердечного и ударного сосудистого объема по следующей формуле:

$$КРК=УОсер/УОсос,$$

где КРК — коэффициент распределения кровотока; УОсер — ударный объем сердечный; УОсос — ударный объем сосудистый на плечевой артерии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica для Windows. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку (m), так как распределение было близким к нормальному. Для определения межгрупповых отличий использовался t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p<0{,}05$. Для графической обработки результатов применялась программа Excel.

Результаты. Для распределения больных на группы использованы показатели сосудистого сопротивления и объемного кровотока на плечевой артерии. Соответственно этим показателям выделено три группы больных. Первую группу составили 98 больных (76,5%) с малым РПС и большим диаметром плечевой артерии (группа ОГ). По гемодинамическим параметрами периферического кровотока и в соответствии с представлениями о патогенетическом фенотипе она соответствует представлениям об «объемной гипертензии» (ОГ). Вторую группу образовали больные с нормальным РПС и малым диаметром плечевой артерии, ее составили 13 больных (10,2%). По показателям гемодинамики данная группа соответствует представлениям о «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ). Третью группу составили больные с высоким РПС и малым диаметром плечевой артерии, при высокой скорости кровото-

Ответственный автор — Лукьянов Владимир Федорович
Тел.: +7 (906) 3078098
E-mail: vflukyanov@mail.ru

ка и большой кинетической энергии выброса крови из левого желудочка. Таких больных было 17 человек (13,3%). По гемодинамическим параметрами и в соответствии с представлениями о патогенетическом фенотипе она соответствует представлениям о «гиперкинетической гипертензии» (ГГ).

Пациенты с «объемной гипертензией» составили самую многочисленную группу. Для дальнейшего анализа все больные ОГ были распределены на четыре группы по уровню давления, с достоверным отличием по этому показателю между собой: группы А, Б, В, Г (табл. 1). Установлено, что пропорционально росту АД происходило снижение кинетической энергии выброса из левого желудочка (Wкин), увеличивался диаметра плечевой артерии с увеличением объемного кровотока в плечевой артерии (УО2), соответственно этому снижалось РПС в плечевой артерии с одновременным увеличением ОПС. Но при этом независимо от уровня АД характер потока крови при «объемной гипертензии» не менялся (см. табл. 1).

Для дальнейшего сравнительного анализа разных патогенетических вариантов гипертензии из группы «объемная гипертензия» взяты больные, сопоставимые по уровню АД, возрасту и стажу (группа В, см. табл. 1) с больными, имеющими «вазоконстрикторную гипертензию» (табл. 2).

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных «объемной гипертензией» с разным уровнем артериального давления

Показатель	Контроль, n=20	Группа А, n=31	Группа Б, n=29	Группа В, n=26	Группа Г, n=12
САД, мм рт. ст.	119,8±5,4	146,9±13**	165,3±13,8**	185±8,7**	210±9,4**
ДАД, мм рт. ст.	69,5±7,4	90,9±1,9**	102,9±4,4**	113,3±4,9**	118,8±9,2**
СрАД, мм рт. ст	86,3±6,1	109,7±3,7**	121,4±4,0**	132,5±5,1**	147,5±5,4**
R аорты, мм	11,0±0,8	13,3±1,2**	13,1±1,0**	13,3±1,1**	13,1±0,7**
УО1, мл	78,8±8,6	87,0±17,7	82,8±25,6	83,1±19,4	80,8±21,6
МО1, л/мин	5,3±0,7	5,7±1,2	5,4±1,8	5,6±1,4	5,1±1,6
КРК	243±40	129±40**	115±60**	99±40**	89±51**
Wкин, мДж	25,4±7,1	16,2±6,3**	15,0±8,0**	15,0±6,8**	14,2±8,0**
РПС, Мнхс/м^5	751±204	183±113**	167±135**	126±105**	110±91**
ОПС, Мнхс/м^5	132±22	162±34**	196±73**	201±49**	248±60**
V1, м/сек	0,77±0,08	0,58±0,11**	0,56±0,1**	0,56 ± 0,09**	0,54±0,1**
R Па, мм	1,50±0,01	1,88±0,22**	2,03±0,3**	2,04 ± 0,33**	2,1±0,4**
УО2, мл	0,33±0,05	0,78±0,34**	0,82±0,34**	0,95±0,39**	1,14±0,51**
V2, м/сек	0,29±0,04	0,31±0,08	0,31±0,12	0,33±0,09*	0,34±0,06*

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; СрАД — среднее АД; R аорты — радиус аорты; УО1 — ударный объем левого желудочка; МО1 — минутный объем левого желудочка; КРК — коэффициент распределения кровотока; Wкин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на аорте; РПС — регионарное периферическое сопротивление; ОПС — общее периферическое сопротивление; V1 — скорость движения крови в аорте; R Па — радиус плечевой артерии; УО2 — ударный объем в плечевой артерии; V2 — скорость движения крови в плечевой артерии; * — значимость различий между показателями исследуемой и контрольной групп (* — p<0,05,** — p<0,001); группа А — САД 140–159 мм рт. ст., ДАД 90–99 мм рт. ст.; группа Б — САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст.; группа В — САД 180–209 мм рт. ст., ДАД 110–119 мм рт. ст.; группа Г — САД>210 мм рт. ст., ДАД>120 мм рт. ст.

Таблица 2

Показатели гемодинамики в обследованных группах

Показатель	Контроль, n=20	1-я группа (ОГ), n=26	2-я группа (ВГ), n=13	3-я группа (ГГ), n=17
САД, мм рт. ст.	119,8±5,4	185±8,7** ^ — нд	195±22** # p<0,05	158,3±6,8* & p<0,05
ДАД, мм рт. ст.	69,5±7,4	113,3±4,9** ^ p<0,05	125±11** # p<0,001	75,8±7,5 & p<0,001
СрАД, мм рт. ст.	86,3±6,1	132,5±5,1** ^ — нд	141±11** # p<0,001	100,4±5,9** & p<0,001
Ra, мм	11,0±0,8	13,3±1,1** ^ — нд	12,8±1,1 # — нд	12,2±0,6 & — нд
УО1, мл	78,8±8,6	83,1±19,4 ^ — нд	76,5±13,0 # p<0,001	114±16,4** & p<0,001
Wкин, мДж	25,4±7,1	15,0±6,8** ^ — нд	15,2±7,0 ** # p<0,001	53,1±1,7** & p<0,001
V1, м/сек	0,77±0,08	0,56±0,09** ^ — нд	0,59±0,12* # p<0,001	0,91±0,13** & p<0,001

Окончание табл. 2

Показатель	Контроль, n=20	1-я группа (ОГ), n=26	2-я группа (ВГ), n=13	3-я группа (ГГ), n=17
R Па, мм	1,5±0,01	2,04±0,33** ^ p<0,001	1,3±0,3 # — нд	1,2±0,2 & p <0,001
V2, м/сек	0,29±0,04	0,33±0,09* ^ p<0,001	0,25±0,08 # p<0,05	0,31±0,07 & -нд
КРК	243±40	89±51 ** ^ p<0,001	384±81** # p<0,001	653±175** & p<0,001
УО2, мл.	0,33±0,05	0,95±0,39** ^ p<0,001	0,20±0,05** # — нд	0,19±0,05** & p<0,001
РПС, Мнхс/м^5	751±204	126±105** ^ p<0,05	744±564 # p<0,05	1660±560** & p<0,001
ОПС, Мнхс/м^5	132±22	201±49** ^ — нд	214±39** # p<0,001	87,3±12,3* & p<0,001

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; СрАД — среднее АД; R аорты — радиус аорты; УО1 — ударный объем левого желудочка; Wкин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на аорте; V1 — скорость движения крови в аорте; R Па — радиус плечевой артерии; V2 — скорость движения крови в плечевой артерии; КРК — коэффициент распределения кровотока; УО2 — ударный объем в плечевой артерии; РПС — регионарное периферическое сопротивление; ОПС — общее периферическое сопротивление; * — различия между показателями исследуемой и контрольной групп (* — p<0,05,** — p<0,001); ^ — различия между 1-й и 2-й группами; # — различия между 2-й и 3-й группами; & — различия между 1-й и 3-й группами (нд — недостоверно).

По гемодинамической картине потоков крови в плечевой артерии в сравниваемых группах можно выделить определенные особенности (рис. 1).

При «объемной гипертензии» кинетическая энергия выброса (Wкин) низкая, плечевая артерия дилятирована, через нее осуществляется транспорт большого объема крови. В плечевую артерию поступает $^1/_{89}$ часть сердечного выброса (КРК=89±51). Регионарное сопротивление в плечевой артерии (РПС) снижено, тогда как общее периферическое сопротивление (ОПС) повышено. Примечательно, что по мере роста АД происходит снижение сопротивления в плечевой артерии (РПС) и увеличение ОПС (см. табл. 1). Течение заболевания в данной группе отличалось стабильностью, а по своим гемодинамическим и клиническим проявлениям соответствует объемному фенотипу гипертензии.

При «гиперкинетической гипертензии» распределение потока крови имело свои характерные особенности. На фоне большой Wкин отмечается резкое ограничение поступления крови в плечевую артерию, сосудистая фракция составляет $^1/_{653}$ часть сердечного выброса (КРК=653±175) (см. рис. 1). ОПС в данной группе был низким, диаметр плечевой артерии уменьшен с повышением РПС. Такой энергозатратный тип гемодинамики соответствует дебюту заболевания, данную группу составили больные молодого

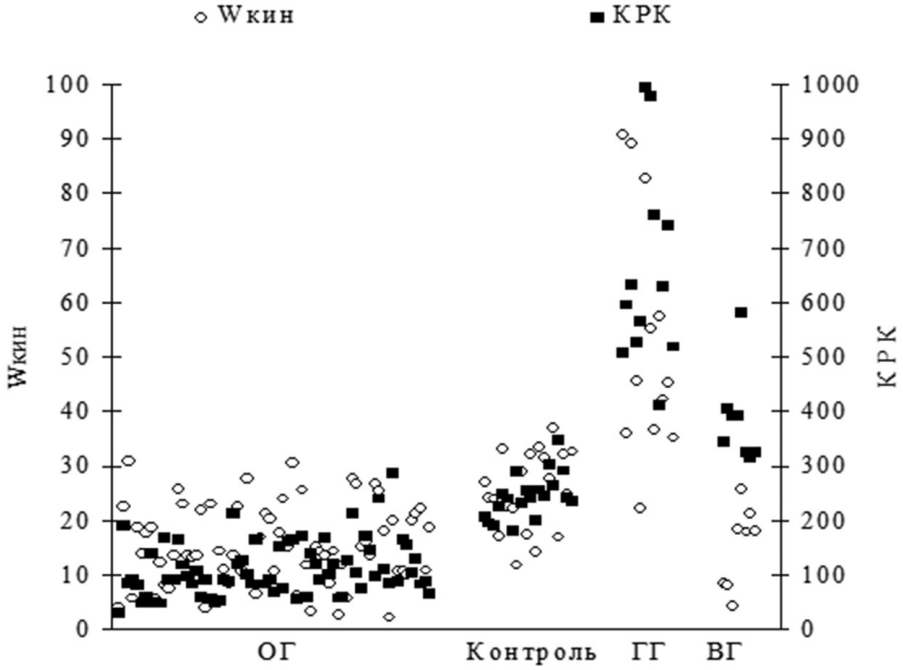


Рис. 1. Соотношение энергии выброса крови из левого желудочка (Wкин) и коэффициента распределения кровотока (КРК) у обследованных больных:
ВГ — группа «вазоконстрикторной гипертензии»; ГГ — группа «гиперкинетической гипертензии»; ОГ — группа «объемной гипертензии»; Wкин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка; КРК — коэффициент распределения кровотока

возраста (средний возраст 24,2±5,7 года) с малым стажем заболевания (4,5±2,7 года).

Группу «вазоконстрикторной гипертензии» составили больные с низкой энергией выброса крови (Wкин) и с ограниченным объемом крови в плечевой артерии. Сосудистая фракция составила $^{1}/_{384}$ часть сердечного выброса (КРК=384±81). В этой группе отмечено значительное увеличение ОПС, при этом просвет плечевой артерии и скорость движения крови в ней уменьшены, что сопровождалось ограничением объемного кровотока без увеличения РПС. По гемодинамическим показателям присутствуют признаки, свойственные ОГ: снижение Wкин, а также ГГ: малый радиус плечевой артерии, малая сосудистая фракция сердечного выброса. Больные в группе ВГ имели значительный стаж заболевания 13,8±6,1 года) при среднем возрасте 48,7±9,4 года. Для этой группы характерен высокий уровень АД и его вариабельность.

Обсуждение. Показатели энергии считаются фундаментальными при оценке общих закономерностей биологических явлений, в том числе при АГ [4, 5]. Артериальную гипертензию можно рассмотреть в рамках модели потока крови, учитывающей энергию движения крови, обеспеченную сердечным сокращением и создаваемым потоком крови, который адаптируется транспортирующими сосудами, обеспечивая оптимальный массоперенос в разных сосудистых областях. Формирование различных патогенетических фенотипов АГ по изменения соотношений энергии сердечного выброса (Wкин) и перераспределения кровотока (КРК) можно представить в виде схемы, учитывающей эти параметры (рис. 2).

Самый энергозатратный вариант развития АГ приходится на дебют заболевания и соответствует патогенетическому фенотипу ГГ («гиперкинетическая гипертензия»). В рамках рассматриваемой модели объемный кровоток в плечевой артерии снижен, с перераспределением потоков крови в другие сосудистые области характерной особенностью, в частности, стресс-индуцированной гипертензии является увеличение мозгового кровотока [6]. Энергозатратный период развития заболевания не может сохраняться длительное время и носит адаптивный характер с последующей нормализацией АД или переходом в менее энергозатратный и стабильный вариант течения АГ. В рамках рассматриваемой модели происходит формирование патогенетического фенотипа ОГ («объемная гипертензия»).

При «объемной гипертензии» происходит снижение кинетической энергии сердечного выброса (Wкин) и снижение сопротивления в транспортирующем сосуде, в данном исследовании в плечевой артерии. Можно выделить несколько ключевых проблем, связанных с формированием данного патогенетического фенотипа.

Проблемы, связанные функцией сердца. При АГ страдает как систола, так и диастола. На первую треть систолы приходится до 95% объема сердечного выброса [7]. Установленное снижение кинетической энергии выброса обусловлено снижением скорости, а не связано с ударным объемом, что следует из показателей, применявшихся для расчета (Wкин). Структурные основы изменения механики миокарда возникают на ранних стадиях АГ, и их связывают с нарушением скорости продольной сократимости из-за дезорганизации Т-канальцев кардиомиоцитов и с нарушением регуляции обмена кальция [8].

Проблемы, связанные с состоянием сосудов. При ОГ снижается периферическое сосудистое сопротивление в плечевой артерии со значительным повышением ударного объем в плечевой артерии (УО2) (см. табл. 2). Изменение состояния транспортирующих сосудов в настоящее время широко обсуждается как проблема сосудистой эластичности и скорости пульсовой волны. Пульсовые волны, фор-

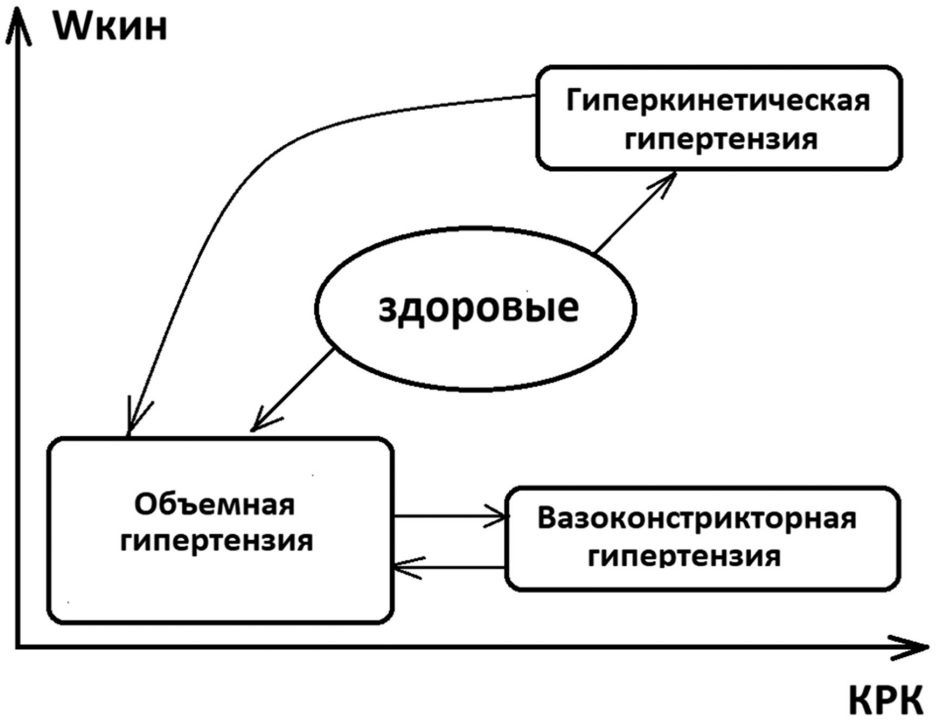


Рис. 2. Схема формирования различных патогенетических вариантов артериальной гипертензии в зависимости от энергии выброса крови из левого желудочка (Wкин) и распределения объема кровотока в плечевой артерии (КРК)

мируемые на аорте, оказывают существенное влияние на систолическую функцию сердца (на вторую и третью фазы систолы) и на формирование диастолической дисфункции, а также на перфузионное давление в коронарных артериях [7]. Скорость пульсовой волны трактуется как интегральный фактор риска и непосредственно повреждающий механизм АГ, особенно у пожилых больных [2, 5].

Проблемы, связанные с микроциркуляторным кровотоком. Увеличение объемного кровотока в делятированном сосуде с низким сосудистым сопротивлением предполагает перенос регуляции потока крови на сосуды микроциркуляторного русла. Подтверждением этому служат существующие данные о функциональных и морфологических изменениях в микроциркуляторном русле при АГ. Известен эффект разреживания периферических сосудов (рарификация) при АГ с уменьшением количества мелких артериол и капилляров в мышцах, коже, органах-мишенях. При этом уменьшение плотности сосудов не ведет к снижению объемного кровотока, и он может быть даже увеличен, что связывают с активным функционированием артериоло-венулярных анастомозов. Сосуды микроциркуляторного русла рассматриваются как ведущее звено регуляции кровотока через перераспределение потоков крови [9]. Функциональное состояние микроциркуляторного русла весьма вариабельно в зависимости от доминирующего механизма гипертензии и состояния объемного кровотока в приносящем сосуде [10]. Сопряженное вовлечение в патологический процесс крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла рассматривается как один из универсальных механизмов повреждения, развивающегося при АГ, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваниях и сахарном диабете [5, 9]. Такой механизм перераспределения объемного кровотока с увеличением нагрузки на сосуды микроциркуляторного русла можно охарактеризовать как «периферическое шунтирование». В рассматриваемой гемодинамической модели такого рода «шунтирование» с перераспределением сосудистого сопротивления с плечевой артерии на уровень капиллярного кровотока мышц плеча, очевидно, несет в себе определенные механизмы компенсации и стабилизации гемодинамической нагрузки относительно других сосудистых областей, включая жизненно важные органы мишени, определяющие прогноз течения АГ.

Для больных с «вазоконстрикторной гипертензией» распределение потоков крови имело другой характер. Больные, вошедшие в группу ВГ, имели длительный стаж заболевания и низкую кинетическую энергию выброса, малую скорость движения крови в плечевой артерии, признаки, характерные для больных с ОГ. При этом ударный объем в плечевой артерии был практически в 4 раза ниже по сравнению с этим показателем у больных ОГ и сопоставим со значениями у больных ГГ (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о снижении объемной нагрузки на сосуды микроциркуляторного русла мышечной ткани плеча у больных с ВГ и ГГ, в отличие от ОГ, где такая нагрузка возрастает. Соответственно должно происходить перераспределение объемного кровотока на другие сосудистые области, что может увеличить риски повышенной гемодинамической нагрузкой на органы-мишени. Перераспределение потоков крови в такой гемодинамической модели с ограничением поступления крови к мышцам плеча можно охарактеризовать как «центральное шунтирование» со своими особенностями течения АГ.

В случае с ГГ эффект «центрального шунтирования» с высокой энергией выброса, с большим объемом выброса крови из левого желудочка, с высокой скоростью движения крови можно рассматривать как адаптивную гемодинамическую реакцию. Фиксируемое при этом увеличение объемного кровотока в сосудах мозга не несет существенных рисков для больных. Такое состояние гемодинамики энергетически затратно и не продолжительно [11], и в последующем происходит снижение энергии выброса крови с переходом в эукинетический или гипокинетический вариант циркуляции крови, что в рамках рассматриваемой модели соответствует переходу в ОГ.

В случае с ВГ в условиях длительного стажа заболевания, высокого уровня АД, низкой энергии выброса и малого ударного объема происходит перераспределение кровотока, которое меняет характер заболевания. Течение АГ становится нестабильным, с кризовым изменением АД, увеличивается вариабельность давления. Соответственно у больных с таким вариантом течения заболевания увеличивается вероятность осложнений и риск поражения органов-мишеней. Целью лечения таких больных, наряду с контролем цифр АД, должен быть перевод заболевания в более стабильное течение из варианта «центрального шунтирования» в вариант «периферического шунтирования» с перераспределением потока крови в периферический транспортирующий сосуд в мышцах (плечевая артерия), что свойственного патогенетическому фенотипу ОГ. Рассмотренные модели распределения потоков крови в зависимости от состояния кинетической энергии выброса крови из левого желудочка представлены в виде схемы на рис. 2.

Заключение. Полученные результаты дают возможность утверждать, что в процессе развития АГ происходит перераспределение потоков крови с формированием нескольких клинико-патогенетических фенотипов.

Для начала заболевания характерна энергозатратная гемодинамика с перераспределением объемов крови преимущественно в сосуды мозга. Такой клинико-патогенетический фенотип «гиперкинетической гипертензии» несет в себе черты напряженной регуляции. В последующем заболевание переходит в менее энергозатратный клинико-патогенетический фенотип, в «объемную гипертензию».

При ОГ падает кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка в связи с уменьшения скоростных показателей систолы, сосудистое сопротивление в транспортирующем сосуде (плечевая артерия) снижается. При этом объемный кровоток в плечевой артерии нарастает, и гемодинамическая нагрузка по регуляции потока крови переносится на сосуды микроциркуляторного русла. Такой клинико-патогенетический фенотип, очевидно, обладает достаточно высокой устойчивостью в условиях снижения энергии движения крови.

Нарушение стабильности течения АГ происходит при перераспределении потока крови из области кровоснабжения мышц (в рассматриваемой модели мышцы плеча) в другие сосудистые области с формированием клинико-патогенетического фенотипа «вазоконстрикторной гипертензии». Такого рода перераспределение кровотока несут клинические признаки декомпенсации с кризовым течением заболевания, с вариабельностью АГ и, соответственно, с высокими рисками повреждения органов-мишеней.

Предложенный подход может быть использован в качестве одной из отправных точек для выбора персонифицированного лечения больных с учетом меняющегося в процессе развития заболевания клинико-патогенетического фенотипа артериальной гипертензии.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 304 (12): H1598-H1614.

2. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Clinical and functional features of arterial stiffness in the elderly. Systemic Hypertension 2021; 18 (1): 31–6. Russian (Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной жесткости у лиц пожилого возраста. Системные гипертензии 2021; 18 (1): 31–6).

3. Lukyanov VF, Golovacheva TV, Lukyanova SV. Vascular resistance in hypertension: the ratio of total peripheral and regional vascular resistance. Russian Journal of Cardiology 2001; (3): 20–4. Russian (Лукьянов В.Ф., Головачева Т.В., Лукьянова С.В. Сосудистая резистентность при гипертонической болезни: соотношение общего периферического и регионарного сосудистого сопротивления. Российский кардиологический журнал 2001; (3): 20–4).

4. Pirogova GV. The heart as the leading link of the functional system of energy supply of arterial blood flow. Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences 1985; (2): 70–9. Russian (Пирогова Г.В. Сердце как ведущее звено функциональной системы энергообеспечения артериального кровотока. Вестник АМН СССР 1985; (2): 70–9).

5. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019; 74 (9): 1237–63.

6. Konradi AO. Hypertension treatment in the young age and in the elderly. Arterial Hypertension 2014; 20 (5): 406–14. Russian (Конради А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения. Артериальная гипертензия 2014; 20 (5): 406–14).

7. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload. Part 2: Arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. Hypertension 2010; 56 (4): 563–70.

8. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, et al. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014; 306 (1): H88-H100.

9. Struijker-Boudier HAJ. Relationship between the macro- and the microcirculation. In: Role of macro- and the microcirculation in target organ damage in diabetes and hypertension. 2009; p. 1–14.

10. Vasiliev AP, Streltsova NN. Variability of the microcirculatory picture of the skin in arterial hypertension from the perspective of distributive reactions of blood flow. Regional Blood Circulation and Microcirculation 2016; 15 (2): 32–9. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Вариабельность микроциркуляторной картины кожи при артериальной гипертонии с позиции распределительных реакций кровотока. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2016; 15 (2): 32–9).

11. Suchkov VV, Shdain VA, Sizov AD. Peculiarities of changes in systemic and regional blood circulation in the initial stages of arterial hypertension from the point of view of hemodynamic and energy coupling. In: Arterial hypertension. M., 1980; p. 110–23. Russian (Сучков В.В., Шдаин В.А., Сизов А.Д. Особенности изменения системного и регионарного кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертензии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения. В кн.: Артериальные гипертензии. М., 1980; с. 110–23).

УДК 616-005.6+616.24-005.6 Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.И. Малинова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***В.В. Красникова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка;* ***А.С. Кривец*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка;* ***Х.М. Раджабов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***Н.В. Фурман*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук;* ***А.А. Решетников*** *— ГУЗ «Саратовская городская больница №2 им. В.И. Разумовского», заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук;* ***П.В. Долотовская*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук.*

CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY IN REAL CLINICAL PRACTICE

L.I. Malinova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***V.V. Krasnikova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student;* ***A.S. Krivets*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student;* ***H.M. Radzhabov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student;* ***N.V. Furman*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD;* ***A.A. Reshetnikov*** *— Saratov City Clinical Hospital №2 n.a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Intensive Care, PhD;* ***P.V. Dolotovskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Pharmacology, PhD.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Малинова Л.И., Красникова В.В., Кривец А.С., Раджабов Х.М., Фурман Н.В., Решетников А.А., Долотовская П.В. **Особенности COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 541–547.**

Цель: сравнительный анализ состояния системы гемостаза у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в отделение реанимации (ОР). *Материал и методы*. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных COVID-19 (n=105) в ОР «ковидного госпиталя»: результаты общего анализа крови и скрининговых глобальных коагулологических тестов, рутинно проводимых при госпитализации в стационар (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс,

международное номализованное отношение, уровень фибриногена). *Результаты.* У пациентов с COVID-19 умеренной и тяжелой степени тяжести выявлены половые различия, касающиеся уровня гемоглобина (значимо более низкий у женщин) и частоты тромбоцитопении (чаще у мужчин, p=0,032). Отмечены умеренной силы отрицательные связи между продолжительностью госпитализации и количеством лейкоцитов (R=-0,410; p=0,037), количеством тромбоцитов (R=-0,402; p=0,046) при поступлении в ОР. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 выявлено повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов и умеренное повышение протромбинового времени и АПТВ. *Заключение.* Выделены основные параметры COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике: повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов, умеренное повышение протромбинового времени и АПТВ. Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, имеет половые различия, что отчасти определяет специфику клинического течения заболевания у мужчин и женщин.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, реальная клиническая практика.

***Malinova LI, Krasnikova VV, Krivets AS, Radzhabov HM, Furman NV, Reshetnikov AA, Dolotovskaya PV.* Characteristics of COVID-19 associated coagulopathy in real clinical practice. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 541–547.**

Purpose: to perform a comparative analysis of the hemostasis state in patients with a SARS-CoV-2 infection (COVID-19) hospitalized in the intensive care unit (ICU). *Material and Methods.* The retrospective analysis of the medical data of patients with COVID-19 (n=105), admitted to ICU in the «COVID hospital», consisted of the following: complete blood count test; screening global clotting tests routinely performed at admission (activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin index, international normalized index, fibrinogen). *Results.* We detected sex differences in COVID-19 patients referring hemoglobin level (lower in women, p<0.05) and thrombocytopenia rates (more often in men, p=0.032). There were moderately strong negative correlations between the duration of hospitalization and the leukocytes count at admission (R=0.410; p=0.037), platelet count at admission (R=0.402; p=0.046). In COVID-19 patients we detected increased fibrinogen with a normal or slightly lower platelet count, and normal or slightly increased prothrombin time and APTT. *Conclusion.* The major coagulation parameters associated with COVID-19 are increased fibrinogen with a normal or slightly lower platelet count, and normal or slightly increased prothrombin time and APTT. COVID-19 associated coagulopathy is characterized by sex differences, which partly determines the specifics of the clinical course of the disease in men and women patients.

Key words: COVID-19, coagulopathy, real clinical practice.

Введение. Пандемия COVID-19, объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г., существенно изменила жизнь всего населения земного шара. За последние 20 лет зарегистрированы две крупные вспышки коронавирусной инфекции: тяжелый острый респираторный коронавирус (SARS-CoV или SARS) в 2003 г. и ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2012 г. По сравнению с перечисленными инфекциями COVID-19 характеризуется более высокой частотой тромботических событий, чем можно было бы ожидать у инфекционных больных или пациентов в критическом состоянии [1].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, который характеризуется булавовидными белками (S), выступающими из поверхности вириона, что придает ему вид короны на электронных микроскопических изображениях. Первый этап инфекционного процесса включает связывание субъединицы S1 с рецептором клетки-хозяина, которым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2). К настоящему времени известно, что протеазы могут расщеплять субъединицы S-белка, и фактор Ха вносит существенный вклад в этот процесс [2].

Лимфопения является достаточно частой находкой у пациентов с COVID-19 [3-5]. Снижение количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, вероятно, обусловлено усилением апоптоза Т-клеток в результате цитокинового шторма, а также прямым цитопатическим эффектом [6]. Снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов может интенсифицировать воспалительный ответ, что, в свою очередь, ухудшает адаптивный иммунный ответ из-за неадекватной помощи Т-клеток вирусоспецифическим цитотоксическим CD8+ Т-лимфоцитам. Таким образом, формируется гипервоспалительное состояние, которое, наряду с повреждением альвеолярной ткани, инициирует тромботический процесс. В литературе эта взаимосвязь получила название иммунотромбоза или тромбовоспаления.

К настоящему времени предполагается, что активация свертывания крови при COVID-19 инициируется высвобождением тканевого фактора из поврежденных цитокинами альвеолярных эндотелиальных клеток [7]. С другой стороны, активируется процесс, ассоциированный с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET). NET накапливают различные биоактивные молекулы, которые имеют способность стимулировать активацию фактора XII. NET также содержат протеазы, которые способны инактивировать эндогенные антикоагулянты и, следовательно, усугублять прокоагулянтное состояние. Подобная активация каскада свертывания крови неминуемо приводит к значительному образованию тромбина и распространенному тромбозу. Однако многие клинические находки при ведении больных с COVID-19 остаются не расшифрованными. Так, выявленные многими авторами половые различия заболеваемости и смертности при COVID-19 до настоящего времени остаются не вполне изученными [8].

Выяснение особенностей и патогенетических механизмов развития коагулопатии при COVID-19, определение оптимальных методов ее лечения и профилактики является актуальной проблемой, стоящей в настоящее время перед врачами практически всех медицинских специальностей.

Цель: провести сравнительный анализ состояния системы гемостаза у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в отделение реанимации (ОР).

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации (медицинская карта стационарного больного, форма 003/у) 105 больных верифицированным COVID-19, госпитализированных

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7(905)3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) «ковидного госпиталя», развернутого на базе городской клинической больницы, выписанных с выздоровлением или улучшением (март – июнь 2020 г.).

Для выявления наиболее характерных сдвигов в состоянии системы гемостаза в исследование включались пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Спектр клинико-лабораторных тестов определялся возможностями лечебного учреждения и включал результаты расширенного анализа крови, скорость оседания эритроцитов, скрининговые глобальные коагулологические тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ/АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО) и уровень фибриногена. Оценка способов лечения/профилактики тромботических осложнений осуществлялась с использованием частотного анализа. Исследование опиралось на данные пациентов, выписавшихся с улучшением. Для интегральной характеристики клинического течения заболевания применяли длительность госпитализации (в днях).

Для статистического анализа использовали пакет IBM SPSS Statistics, v. 23. Непрерывные количественные переменные описаны как медиана и интерквартильный размах (Me [LQ; UQ]). Для проверки статистических гипотез использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса ANOVA и $\chi 2$ Пирсона. Альтернативная гипотеза принималась при уровне $p<0,05$. Все тесты были двусторонними. Оценка корреляционных связей проводилась с использованием теста Спирмена и Кендалла.

Результаты. В подавляющем большинстве включенные в исследование пациенты были зрелого и пожилого возраста: 63 (58; 72) лет. В сформированной выборке женщины встречались чаще. Как правило, в сформированной выборке фиксировалась двусторонняя полисегментарная пневмония. В свете известных эпидемиологических особенностей неудивительна высокая частота коморбидных заболеваний, из которых на первом месте была артериальная гипертензия: 75,8% (табл. 1).

Среди лиц, включенных в исследование, отмечалось практически равное соотношение пациентов

Таблица 1

Исходные параметры пациентов с COVID-19, вовлеченных в исследование, %

Параметр	Значение	%
Пол	Мужской	36,4
	Женский	63,6
Поражение легких		
Объем поражения легких	Односторонняя пневмония	24,2
	Двусторонняя пневмония	75,8
	Долевая пневмония	18,2
	Полисегментарная пневмония	81,8
Коморбидности		
ИБС	Нет	36,4
	Перенесенный в течение предыдущего года ИМ	6,1
	Хронический коронарный синдром (другие, кроме перенесенного ИМ, варианты)	57,6
Артериальная гипертензия	Нормотоник	24,2
	Артериальная гипертензия	75,8
Сахарный диабет	Нет нарушений углеводного обмена	75,8
	Сахарный диабет	24,2
Варикоз / ТГВ	Нет признаков / не переносил (-ла)	93,9
	Варикоз / ТГВ	6,1
Интегральная клиническая характеристика		
Тяжесть состояния при поступлении	Средняя степень тяжести	57,6
	Тяжелое состояние	42,4
Проводимая антитромботическая терапия		
Антикоагулянты	Не назначались	18,2
	НФГ	6,1
	Эноксапарин натрия	75,8
Антиагреганты	Не назначались	81,8
	АСК	18,2

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГВ – тромбоз глубоких вен; НФГ – нефракционированный гепарин; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Таблица 2

Скрининговые параметры системы гемостаза, оцениваемые в отделении интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения

Параметр	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Эритроциты, $*10^{12}$/л	4,38	4,03	4,70
Гемоглобин, г/л	132,0	123,0	142,0
Лейкоциты, $*10^{6}$/л	6,60	5,37	8,40
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	164,0	130,0	239,0
СОЭ, мм/ч	29,0	17,0	38,0
Фибриноген, г/л	3,30	2,40	4,00
ПТИ, %	88,6	80,7	95,7
МНО, ед.	1,14	1,04	1,29
АПТВ, сек	30,0	24,9	34,3

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АПТВ – активированное парциальное тромбоплатиновое время.

средней степени тяжести и находящихся в тяжелом состоянии при поступлении (табл. 2), при этом в среднем длительность госпитализации составила около четырех недель: 26 (20; 28) дней. В составе медикаментозной терапии у подавляющего большинства использовали низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин натрия (75,8%). Обратила на себя внимание низкая (у 50%) частота использования антиагрегантов у больных, в течение года до настоящей госпитализации перенесших инфаркт миокарда (ИМ), во всех случаях использовали препараты ацетилсалициловой кислоты.

В целом в сформированной выборке определяемые в реальной клинической практике скрининговые параметры, позволяющие так или иначе характеризовать состояние системы гемостаза, не привлекали особого внимания, за исключением показателя СОЭ (логично высокий уровень в целом по выборке) и тенденции к «мягкой», небольшой тромбоцитопении.

Однако при сопоставлении параметров гемограммы у женщин и мужчин больных COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния выявлены гендерные различия (рис. 1). У женщин отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина, дости-

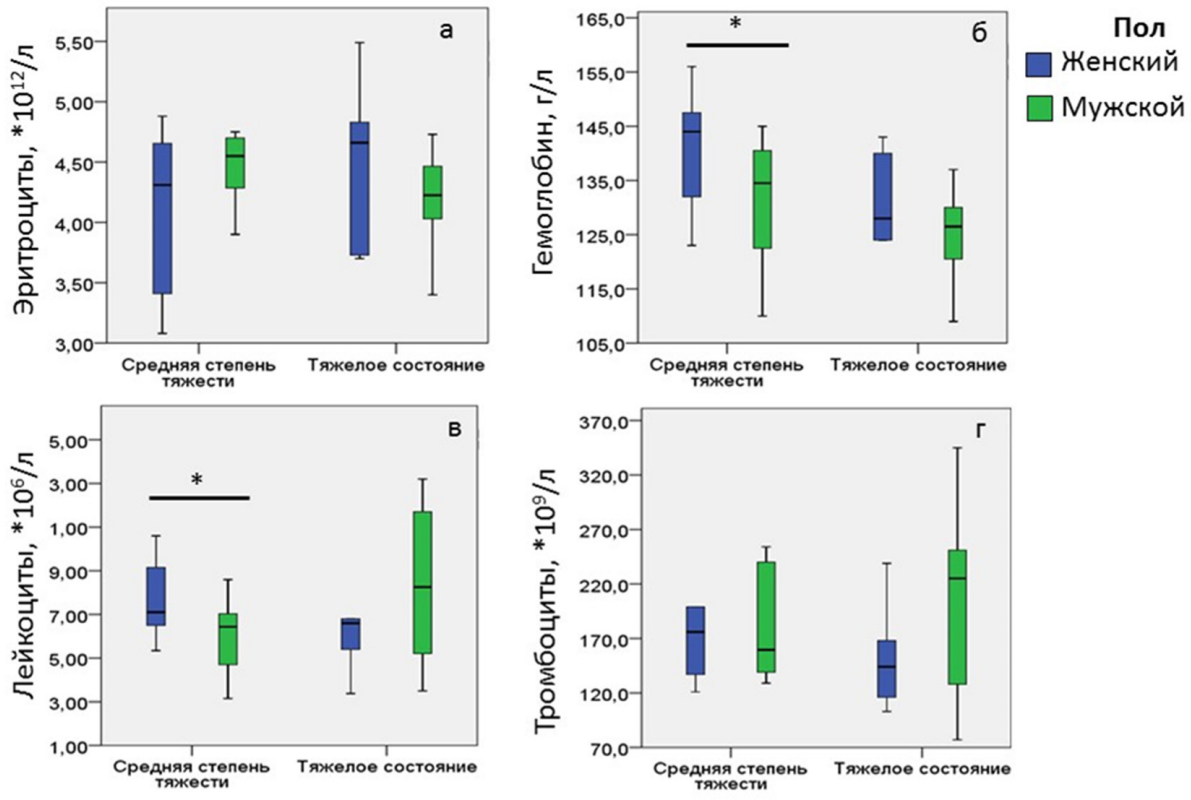


Рис. 1. Сопоставление параметров гемограммы у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния:
а – уровень эритроцитов; *б* – уровень гемоглобина; *в* – уровень лейкоцитов; *г* – уровень тромбоцитов; * – p<0,05

гающая степени статистической значимости среди пациентов средней степени тяжести. Если для мужчин оказалось характерным снижение уровня лейкоцитов с нарастанием степени тяжести, то у женщин такая тенденция отсутствовала. В целом независимо от исходного состояния у пациентов мужского пола достоверно чаще (p=0,032) встречалась тромбоцитопения (с уровнем тромбоцитов менее $150*10^9$/л), особенно у больных с исходно тяжелым состоянием. В то же время у женщин отмечался более широкий «разброс» значений, что при проверке статистической гипотезы об уровне тромбоцитов не позволило выявить статистически достоверных различий.

Любопытным оказалось сопоставление скрининговых параметров состояния системы гемостаза и СОЭ у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния. Для женщин было свойственно более значимое повышение СОЭ при исходно тяжелом состоянии. Однако если посмотреть на уровень фибриногена, то оказывается, что именно женщины в тяжелом состоянии характеризуются минимальными значениями фибриногена. Таким образом, возникает вопрос о значении диспропорции грубо- и мелкодисперсных белков в ускорении оседания эритроцитов у пациентов с COVID-19. Отметим, что в этой же группе (женщины с тяжелым течением COVID-19) уровень гемоглобина также был минимальным, т.е. можно исключить влияние «тяжелых эритроцитов». Интерес вызвали также различия по уровню АПТВ у мужчин и женщин в зависимости от исходной степени тяжести: именно для мужчин в отличие от женщин было характерно нарастание АПТВ с утяжелением состояния (от среднетяжелого к тяжелому), в то время как никаких существенных различий по ПТИ выявить не удалось.

Как уже отмечалось, для исследования использовались данные пациентов, выписавшихся с улучшением, поэтому единственным прогностическим маркером в дальнейшем стала продолжительность госпитализации, которая, в свою очередь, определялась соотношением скорости процессов реконвалесценции и тяжести патологических изменений, обусловленных инфекционным процессом. Установлены умеренной силы отрицательные корреляционные связи между параметрами «продолжительность госпитализации» и «количество лейкоцитов» (R=-0,410; p=0,037); «продолжительность госпитализации» и «количество тромбоцитов» (R=-0,402; p=0,046).

Выявить влияние используемой дозы антикоагулянта или вида антитромботической терапии на длительность госпитализации в данном исследовании не удалось.

Обсуждение. Основной находкой проведенного исследования, по-видимому, следует считать половые различия изученных маркеров коагулопатии в сформированной выборке пациентов с COVID-19. По состоянию на текущий момент их (маркеров коагулопатии) изучение при COVID-19 вряд ли можно считать исчерпывающим. Есть данные, что больные COVID-19, как правило, имеют повышенный уровень фибриногена, но степень повышения не зависит от

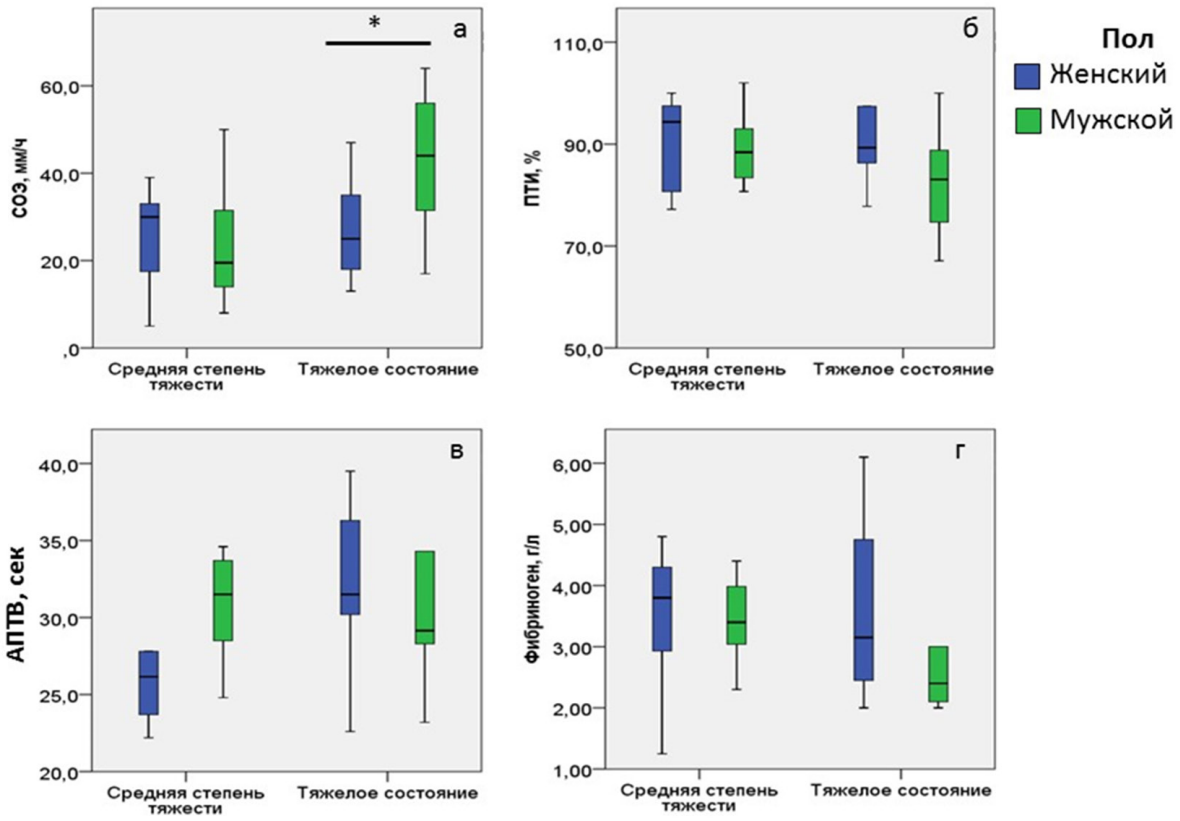


Рис. 2. Сопоставление скрининговых параметров состояния системы гемостаза и СОЭ у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния:
а – СОЭ; *б* – протромбиновый индекс; *в* – активированное частичное тромбопластиновое время; *г* – уровень фибриногена; * – p<0,05

тяжести заболевания [9], при этом активность антитромбина также может быть снижена у пациентов с COVID-19, но в пределах нормы (>80%). Удлинение протромбинового времени (ПВ) или АПТВ продемонстрировано в ряде исследований, но при этом стоит указать на определенные противоречия [9-11]. Так, например, получены данные, что у пациентов, умерших от COVID-19, ПВ было удлинено примерно на 2 секунды по сравнению с выжившими, что вряд ли имеет клиническое значение. Полученные нами показатели, с одной стороны, не противоречат литературным данным, а с другой — объясняют, вероятно, существующие противоречия именно за счет половых различий.

Хотя, по существующим данным, у большинства больных COVID-19 количество тромбоцитов не отклоняется от физиологической нормы, есть несколько сообщений о тромбоцитопении, как правило легкой [12, 13]. В метаанализе девяти исследований показано, что количество тромбоцитов было ниже примерно на $31*10^9$/л в тяжелых случаях по сравнению с нетяжелыми и примерно на $48*10^9$/л ниже у умерших по сравнению с выжившими [14].

В нашем исследовании мягкая тромбоцитопения чаще встречалась у мужчин с тяжелым течения заболевания, причем степень снижения тромбоцитов, вероятно, отражает их «рекрутирование» в легочные или системные тромбы. Возникновение и тяжесть тромбоцитопении связаны с более высокой смертностью у пациентов с COVID-19 [15, 16]. Можно предположить именно этот механизм в основе более высокой смертности у мужчин с COVID-19 [17].

Иммунная функция тромбоцитов к настоящему времени достаточно хорошо изучена. Тромбоциты привлекаются к области эндотелиального повреждения, вызванного цитокинами, где активируются. В процессе их активации из α-гранул высвобождаются фактор 4 тромбоцитов и нейтрофил-активирующий пептид 2, которые участвуют в рекрутинге и активации моноцитов и нейтрофилов. Дополнительно активированные тромбоциты служат важным источником провоспалительного ИЛ-1β, и через Р-селектин принимают участие в привлечении нейтрофилов. У пациентов с COVID-19 часто наблюдается выраженная гипоксия, особенно при тяжелом течении болезни. Гипоксия запускает экспрессию специальных факторов, которые могут потенциировать тромбообразование, непосредственно активируя белки свертывания и тромбоциты, увеличивая экспрессию тканевого фактора, подавляя эндогенные защитные функции, в частности повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и ингибирование протеина S [18].

Воспалительная реакция и активация свертывания крови возникают при ряде тяжелых инфекций и не являются уникальными для COVID-19. В условиях физиологической нормы коагуляционный ответ уравновешивается «работой» фибринолитической системы. Этот естественный механизм запускается тканевым активатором плазминогена (t-PA) и активатором плазминогена урокиназного типа (u-PA). В литературе высказывается предположение, что прокоагулянтный потенциал у больных COVID-19 является результатом взаимодействия SARS-CoV-2 с АПФ-2 [19]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 вызывает подавление активности фермента и, как следствие, увеличение количества AT II. Ангиотензин II индуцирует экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках, что напрямую ингибирует действие t-PA и u-PA [20]. Таким образом, у больных COVID-19 происходит сдвиг к гипофибринолизу и тромбозу из-за избыточного AT II и последующего увеличения PAI-1.

Поскольку у всех госпитализированных больных COVID-19 должна проводиться профилактика тромботических осложнений, то расшифровка механизма тромбоцитопении представляет определенные трудности. С одной стороны, снижение количества тромбоцитов менее $100*10^9$/л может означать переход пациента в состояние коагулопатии потребления, когда прекращение антикоагулянтной терапии может ухудшить тромботический потенциал пациента. С другой стороны, при использовании антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 следует также учитывать вероятность гепарин-индуцированной тромбоцитопении, особенно у пациентов, получающих НФГ (в нашей выборке 6,1% пациентов получали НФГ). В то же время на фоне тяжелого инфекционного процесса с гипертермией нельзя исключить прямое угнетающее воздействие на тромбоцитопоэз, в частности угнетение тромбопоэтин-чувствительности.

В связи с изложенным особое внимание следует уделять времени и скорости снижения количества тромбоцитов. Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, оценка динамики параметров тромбоцитов была нецелесообразна априори, однако важное значение имело время с момента манифестации заболевания до момента проведения гематологического теста. Поскольку у всех вовлеченных в исследование пациентов этот промежуток был сопоставим с временем жизни тромбоцита и поскольку коагулопатия потребления возникает довольно поздно в ходе инфекции SARS-CoV-2 и характерна для тяжелого течения заболевания, именно ее формирование представляется наиболее вероятным в случае тромбоцитопении у наших пациентов.

Судя по большинству опубликованных в последнее время исследований, существенная доля пациентов с COVID-19 имеет повышенный уровень фибриногена, что не вполне согласуется с коагулопатией потребления. Отсутствие устойчивой умеренной и тяжелой тромбоцитопении и скромные изменения по протромбиновому индексу, выявленные в сформированной выборке, также не свидетельствуют о том, что ДВС-синдром является частым осложнением у пациентов с COVID-19.

Заключение. В результате проведенного исследования выделены основные параметры COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике: повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов и умеренное повышение ПВ и АПТВ. Полученные данные позволили заключить, что формирование и течение коагулопатии при COVID-19 имеют половые различия, во многом определяют специфику клинического течения заболевания, и, по-видимому, в конечном счете его прогноз.

Существующие рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 расходятся по ряду вопросов, таких как оптимальная профилактическая доза антикоагулянта, продолжительность профилактики и использование фибринолитиков. Результаты описываемого исследования подчеркивают необходимость различия подходов к проведению тромбопрофилактики у мужчин и женщин, больных COVID-19, однако вопросы оптимизации антитромботической терапии таких пациентов с учетом половых особенностей коагулопатии несомненно нуждаются в дальнейшем самом серьезном исследовании.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol 2020; 127: 104362.
2. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV-2 by inhibition of host cell proteases? Med Hypotheses 2020; 142: 109743.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020; 180: 934-43.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
5. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020; 7: e671-8.
6. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Targeted Therapy 2020; 5: 1-3.
7. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood 2019; 133: 906-18.
8. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. Mayo Clin Proc 2020; 95 (10): 2189-203. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.
9. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med 2020; 58: 1116-20.
10. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost 2020; 120: 998-1000.
11. Panigada M, Bottino N, Tagiabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost 2020; 18: 1738-42.
12. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol 2020; 95: 834-47.
13. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020; 95: E131-E134.
14. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2020; 506: 145-8.
15. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18: 1743-6.
16. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 1469-72.
17. Asirvatham ES, Sarman CJ, Saravanamurthy SP, et al. Who is dying from COVID-19 and when? An Analysis of fatalities in Tamil Nadu, India. Clinical Epidemiology and Global Health 2021; 9: 275-9. Doi: 10.1016/j.cegh.2020.09.010.
18. Schulman S. COVID-19, prothrombotic factors and venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710337.
19. Kwaan HC. Coronavirus disease 2019: the role of the fibrinolytic system from transmission to organ injury and sequelae. Semin Thromb Hemost 2020; May 9. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
20. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: A potential link between the renin-angiotensin aldosterone system and thrombosis. J Clin Invest 1995; 95: 995-1001.

УДК 616–005.6+616.24–005.6 Оригинальная статья

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ, В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Л.И. Малинова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***С.Н. Толстов*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, зам. главного врача по медицинской части, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***Т.Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***П.В. Долотовская*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.В. Фурман*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук;* ***Т.П. Денисова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук.*

LONG-TERM EFFECTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE

L.I. Malinova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***S.N. Tolstov*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Deputy Chief Physician for Medical Work, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, DSc;* ***T.E. Lipatova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***P.V. Dolotovskaya*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Pharmacology, PhD;* ***N.V. Furman*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD;* ***T.P. Denisova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Малинова Л.И., Толстов С.Н., Липатова Т.Е., Долотовская П.В., Фурман Н.В., Денисова Т.П. **Долгосрочные эффекты новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной пациентами с хроническими коронарными синдромами, в условиях реальной клинической практики. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 547–553.**

Цель: оценить динамику гемодинамических, метаболических, гематологических параметров и маркеров сократительной способности миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в зависимости от времени с момента ее манифестации. *Материал и методы*. Проведено одноцентровое обсервационное исследование пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС), перенесших COVID-19 (1–10 мес., n=138). Оценены базовые клинико-лабораторные и инструментальные параметры в зависимости от давности перенесенного COVID-19. Для оценки длительности «постковидных» изменений непрерывных переменных рассчитывался индекс отклонения от нормальных значений. *Результаты.* Медианная длительность «постковидных» изменений изученных параметров составила 4 месяца. У пациентов с ХКС на фоне относительно постоянного количества общего белка отмечался рост уровня альбуминов на 12,3 (11,5; 25,1) % с минимальными значениями у больных, перенесших COVID-19 в течение месяца, p=0,008. Выявлено снижение, достигавшее минимума к 10-му месяцу с момента манифестации COVID-19, уровня лейкоцитов периферической крови: с 9,0 (6,4; 10,9), *10^8/л (1 мес.) до 5,5 (4,9; 6,1), *10^8/л (10 мес.), p=0,001. Уменьшение частоты сердечных сокращений на 28,2 (22,1; 31,1) %, p=0,001, сопровождалось ростом фракции выброса левого желудочка с 58 (59; 64) % (1 мес.) до 69 (67; 71) % (10 мес.), p=0,027. *Заключение.* У больных с хроническими коронарными синдромами выявлены основные долгосрочные тренды «постковидных» изменений рутинно определяемых в реальной клинической практике метаболических, гематологических, ЭКГ параметров и характеристик сократительной способности миокарда.

Ключевые слова: COVID-19, хронический коронарный синдром, постковидный синдром.

***Malinova LI, Tolstov SN, Lipativa TE, Dolotovskaya PV, Furman NV, Denisova T.P.* Long-term effects of new coronavirus infection (COVID-19) in patients with chronic coronary syndromes in real clinical practice. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 547–553.**

Objective: to assess the dynamics of hemodynamic, metabolic, hematological parameters and myocardial contractility markers in patients with chronic coronary syndromes who have undergone a new coronavirus infection (COVID-19), according to the time since its manifestation. *Material and Methods.* The one-center observational study of patients with chronic coronary syndromes (CCS) who underwent COVID-19 (1–10 months, n=138) was carried out. assessment of The basic clinical, laboratory and instrumental parameters were assessed depending on the time since COVID-19 manifestation. To assess the duration of post-COVID changes in continuous variable, the deviation index from normal values was calculated. *Results.* The median duration of the post-COVID changes in the studied parameters was 4 months. In patients with CCS, against the background of a relatively constant amount of total protein, there was an increase in the level of albumin by 12.3 (11.5; 25.1) %, with minimal values in patients survived COVID-19 within a month, p=0.008. The decrease in the leukocytes count was revealed with minimum by the 10th month since the COVID-19 manifestation: 9.0 (6.4; 10.9), *10^8/L (1 month) to 5.5 (4.9; 6.1), *10^8/L (10 months), p=0.001. Heart rate decreased by 28.2 (22.1; 31.1) %, p=0.001, and was accompanied by the left ventricular ejection fraction augmentation from 58 (59; 64) % (1 month) to 69 (67; 71) % (10 months), p=0.027. *Conclusion.* In patients with chronic coronary syndromes, the main long-term trends of post-COVID changes in metabolic, hematological, ECG parameters and characteristics of myocardial contractility, routinely determined in real clinical practice, were revealed.

Key words: COVID-19, chronic coronary syndrome, post-COVID syndrome.

Введение. Прочно вошедшая в нашу повседневную жизнь пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 актуализировала множество принципиально новых исследовательских проблем, среди которых прежде всего обращает на себя внимание состояние, именуемое в литературе как постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome, long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, chronic COVID syndrome, long-haul COVID). Наиболее часто под постковидным синдромом (ПКС) понимается комбинация неспецифических симптомов и признаков, сохраняющихся у пациента дольше 3–4 недель от момента клинической манифестации COVID-19: слабость, одышка, кашель, гипо- или аносмия [1–3]. Кардиоваскулярные проявления ПКС включают в себя тахикардию, нарушения ритма сердца, болевой синдром и в определенном плане представляют собой клиническую дилемму: являются ли перечисленные симптомы и признаки компонентами ПКС, или же проявлениями собственно кардиальной патологии. Не меньшее затруднение в этом плане вызывают больные с уже верифицированной ишемической болезнью сердца, что у них следует подозревать: ПКС или же прогрессирование/обострение течения атеросклероза коронарных артерий?

Цель: оценить динамику гемодинамических, метаболических, гематологических параметров и маркеров сократительной способности миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в зависимости от времени с момента ее манифестации.

Материал и методы. Проводилось обсервационное исследование на базе специализированного кардиососудистого центра. В исследование включались пациенты, имеющие в анамнезе хронический коронарный синдром [4] и подтвержденный случай COVID-19, верифицированный в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 [5]. Из исследования исключались больные с сомнительными случаями COVID-19, а также пациенты, у которых новая коронавирусная инфекция была диагностирована во время госпитализации в кардиососудистый центр.

Для анализа осуществлялся формализованный сбор анамнеза и жалоб пациента. Проводилась оценка: 1) базовых гемодинамических параметров; 2) геометрии камер сердца и параметров сократительной способности миокарда по результатам трансторакального двумерного постоянноволнового и импульсного эхокардиографического исследования; 3) результатов ЭКГ; 4) скрининговых биохимических маркеров, в том числе маркеров миокардиального повреждения. Исследование носило обсервационный характер, все назначения выполнялись лечащими врачами.

Популяция исследования после скрининга составила 138 пациентов, перенесших COVID-19 в промежутке от 1 до 10 месяцев до настоящей госпитализации, поводом к которой в подавляющем большинстве случаев было выполнение плановой коронарной реваскуляризации. Деление периода времени с момента манифестации COVID-19 до госпитализации с ша-

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

гом в один месяц использовано для формирования подгрупп исследования. Ввиду малого количества пациентов в группах с давностью COVID-19 пять и более месяцев они были сгруппированы следующим образом: 5–6 месяцев, 7–9 месяцев и 10 месяцев с момента манифестации COVID-19.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В целом это пациенты высокого и экстремально высокого кардиоваскулярного риска с высоким же индексом коморбидности. Превалирующие жалобы: боли в области сердца и повышенная утомляемость; почти в 60% случаев больных беспокоила одышка при умеренных физических нагрузках. Проводимая медикаментозная терапия отличалась высокой (57,5%) потребностью в диуретиках и широким спектром использованных антитромботических препаратов (от нефракционированного гепарина до прямых оральных антикоагулянтов).

Для оценки длительности «постковидных» изменений для непрерывных переменных рассчитывался индекс отклонения от нормальных (референсных) значений. Для статистического анализа использо-

Таблица 1

Характеристика популяции исследования

Параметр	Частота (n=138)
Медико-демографические параметры	
Возраст, годы	65 (58,74)
Мужской пол, %	64,5
Клиническая характеристика	
Стенокардия напряжения, %	87,0
Перенесенный ИМ, %	55,8
Артериальная гипертензия, %	94,3
Нарушения сердечного ритма: ФП, %	40,6
Хроническая сердечная недостаточность, %	68,2
Сахарный диабет 2-го типа, %	24,0
Патология ЖКТ: хронический поверхностный гастрит, %	36,3
Заболевания БЛ аппарата: ХОБЛ, %	10,9
Гематологические заболевания: анемия хронических состояний, %	13,1
Другие заболевания: варикозная болезнь нижних конечностей, %	6,6
Другие заболевания: дорсопатия, %	10,9
Клинические проявления	
Одышка (при умеренной физической нагрузке), %	58,0
Боли в области сердца, %	66,0
Сердцебиение, %	30,5
Отеки (нижних конечностей, умеренные), %	30,5
Утомляемость (умеренная), %	49,3
Медикаментозная терапия	
Препараты ацетилсалициловой кислоты, %	45,0
Блокаторы P2Y12 рецепторов, %	24,0
Парентеральные антикоагулянты: НФГ/НМГ/фондапаринукс, %	4,4/2,2/8,7
Антикоагулянты: ПОАК/варфарин, %	30,5/6,6
БАБ, %	72,5
БКК, %	24
Ингибиторы АПФ или БРА, %	74,7
АРНИ, %	2,2
Статины, %	72,5
БМКР, %	45
Диуретики, %	58

Примечание: в разделе «клиническая характеристика» приведены патологии с максимальной частотой встречаемости в выборке; для количественных переменных данные представлены в виде Med (LQ; UQ); ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БЛ — бронхолегочный; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярные гепарины; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; БАБ — бета-адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БМКР — блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

вали пакет IBM SPSS Statistics, v. 23. Непрерывные количественные переменные описаны как медиана и интерквартильный размах (Me [LQ; UQ]). Для проверки статистических гипотез использовали критерии Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса ANOVA и χ^2 Пирсона. Альтернативная гипотеза принималась при уровне $p<0,05$. Все тесты были двусторонними. Оценка корреляционных связей проводилась с использованием теста Спирмена и Кендалла.

Результаты. Подгруппы пациентов, сформированные по признаку давности перенесенного COVID-19, были сопоставимы по половозрастному составу, степени тяжести перенесенного COVID-19 и основным клиническим характеристикам. Нам не удалось выявить существенных различий по частоте и степени выраженности таких клинических симптомов и признаков, как одышка, жалобы на сердцебиение, отеки, утомляемость, характеристик боли в грудной клетке. На нарушения вкуса и обоняния жаловались преимущественно пациенты, у которых давность манифестации COVID-19 не превышала трех месяцев.

Результаты скрининговых биохимических, глобальных коагуляционных и гематологических тестов представлены в табл. 2. При анализе этих данных прослеживается общая тенденция к снижению уров-

Таблица 2

Динамика биохимических, глобальных коагулологических и гематологических параметров пациентов с ХКС в зависимости от времени с момента манифестации перенесенного COVID-19

Параметр	Время с момента манифестации COVID-19, мес.							Значение p
	1 \(n=48)	2 (n=28)	3 (n=19)	4 (n=12)	5–6 (n=11)	7–9 (n=11)	10 (n=9)	
Биохимические скрининговые параметры								
АЛТ, Ед/л	39 (26; 48)	27 (23; 30)	28 (25; 42)	45 (26; 65)	65 (30; 101)	19 (16; 23)	23 (22; 24)	0,122
АСТ, Ед/л	30 (18; 44)	26 (23; 32)	30 (25; 35)	36 (21; 51)	30 (23; 38)	16 (14; 19)	23 (20; 27)	0,112
ЛДГ, Ед/л	379 (314; 498)	302 (247; 339)	383 (304;412)	242 (214; 270)	323 (270; 377)	375 (236; 515)	370 (310; 431)	0,075
ЩФ, Ед/л	158 (116; 216)	192 (107; 199)	180 (156; 211,50)	185 (170; 201)	112 (102; 123)	204 (193; 215)	121 (110; 133)	0,522
КФК, Ед/л	90 (49; 121)	78 (44; 124)	75 (58; 130)	60 (31; 90)	65 (50; 80)	61 (54; 91)	47 (46;49)	0,561
Общий белок, г/л	69 (64; 79)	73 (69; 75)	69 (63; 76)	85 (85; 85)	75 (68; 82)	75 (71; 79)	70 (69; 72)	0,748
Билирубин общий, мкмоль/л	15 (13; 22)	13 (12; 14)	15 (13; 15)	14 (12; 15)	14 (12; 15)	19 (11; 28)	17 (14; 20)	0,565
Билирубин кон., мкмоль/л	2,2 (1,6; 3,5)	1,5 (1,3; 1,8)	1,6 (1,5; 2,0)	1,6 (1,5; 1,8)	1,6 (1,6; 1,7)	2,5 (1,5; 3,5)	3,2 (2,1; 4,4)	0,203
Мочевина, ммоль/л	6,6 (4,8; 8,6)	5,6 (4,1; 7,9)	5,9 (5,5; 6,0)	3,9 (3,3; 4,6)	4,2 (3,7; 4,4)	5,7 (3,7; 7,7)	4,6 (4,3; 5,0)	0,398
Креатинин, мкмоль/л	95 (83; 114)	98 (82; 115)	75 (75; 82)	80 (71; 89)	92 (61; 124)	86 (75; 97)	86 (79; 94)	0,594
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (4,5; 7,7)	5,0 (4,7; 5,8)	6,0 (4,7; 7,6)	6,2 (5,4; 7,1)	4,6 (4,1; 5,1)	5,3 (5,1; 5,5)	5,0 (4,7; 5,3)	0,736
Холестерин общий, ммоль/л	4,9 (3,0; 5,9)	4,3 (3,9; 4,6)	4,7 (3,4; 5,3)	4,5 (3,9; 5,2)	5,2 (4,9; 5,6)	5,6 (4,9; 6,4)	5,0 (4,9; 5,1)	0,749
ЛПОНП, ммоль/л	0,68 (0,41; 0,80)	0,81 (0,50; 1,45)	0,60 (0,42; 0,70)	1,51 (0,72; 2,30)	1,13 (1,00; 1,25)	0,48 (0,45; 0,90)	0,40 (0,23; 0,66)	0,220
ЛПНП, ммоль/л	2,95 (1,50; 3,90)	2,66 (2,39; 3,20)	2,15 (1,05; 3,40)	2,24 (1,00; 3,48)	3,15 (3,00; 3,30)	3,95 (3,50; 4,40)	3,70 (3,50; 3,90)	0,590
ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,90; 1,20)	1,00 (0,84; 1,10)	1,15 (0,95; 2,15)	1,25 (1,00; 1,50)	0,93 (0,80; 1,05)	1,20 (0,90; 1,50)	0,87 (0,84; 0,90)	0,571
ТГ, ммоль/л	1,25 (0,92; 1,50)	1,57 (0,90; 2,73)	1,20 (0,87; 1,45)	3,10 (1,60; 4,60)	2,38 (2,00; 2,75)	1,05 (0,99; 1,10)	0,87 (0,51; 1,23)	0,296
К+, ммоль/л	4,1 (4,0; 4,4)	3,9 (3,8; 4,0)	3,8 (3,6; 3,9)	3,9 (3,8; 4,0)	3,9 (3,6; 3,9)	3,9 (3,7; 4,0)	3,9 (3,8; 4,0)	0,280
Глобальные коагуляционные тесты								
ПВ, сек	15,2 (13,0; 18,1)	14,4 (13,0; 16,7)	14,8 (13,6; 15,5)	12,6 (11,9; 13,4)	12,4 (11,7; 13,1)	14,4 (14,1; 14,8)	14,9 (11,6; 18,3)	0,483
АПТВ, сек	29,6 (27,3; 33,2)	28,0 (25,0; 30,5)	25,3 (24,3; 26,9)	25,7 (24,4; 27,0)	26,0 (26,0; 26,1)	28,3 (26,8; 29,9)	28,2 (26,6; 29,8)	0,257
Фибриноген, г/л	3,6 (3,3; 4,0)	3,7 (3,1; 3,9)	3,6 (3,0; 4,0)	4,0 (3,9; 4,1)	3,0 (2,1; 3,9)	2,8 (2,2; 3,4)	4,6 (3,1; 6,2)	0,600

Окончание табл. 2

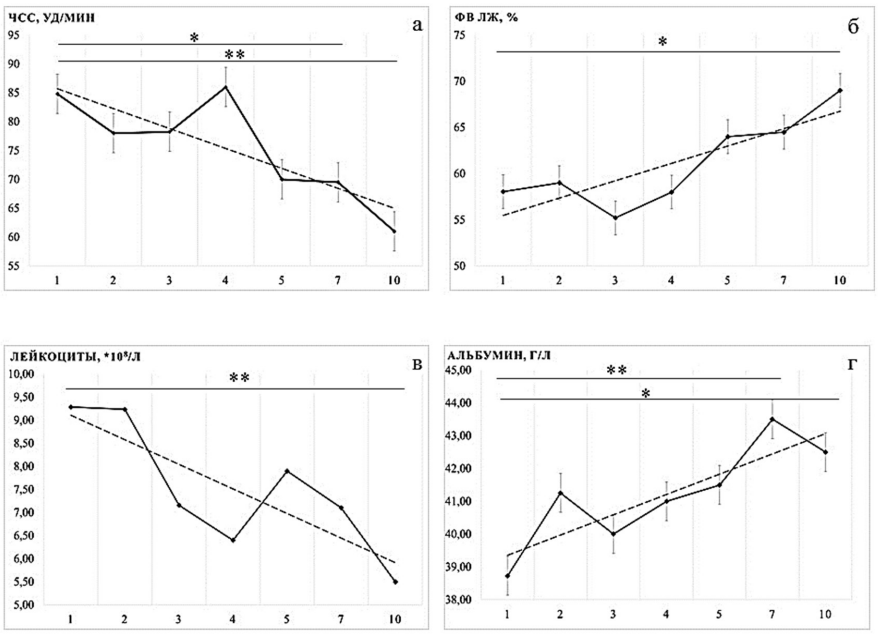
Параметр	Время с момента манифестации COVID-19, мес.							Значение p
	1 \(n=48)	2 (n=28)	3 (n=19)	4 (n=12)	5–6 (n=11)	7–9 (n=11)	10 (n=9)	
Гематологические параметры								
Гемоглобин, г/л	130 (116; 143)	132 (129; 146)	127 (110; 132)	126 (104; 149)	140 (124; 156)	142 (137; 148)	120 (115; 126)	0,717
Эритроциты, $*10^{12}$/л	4,48 (4,16; 4,74)	4,40 (4,37; 4,60)	4,47 (4,34; 4,66)	5,08 (5,00; 5,16)	4,97 (4,34; 5,60)	4,89 (4,60; 5,17)	4,95 (4,34; 5,61)	0,286
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	233 (186; 320)	207 (178; 329)	234 (226; 262)	192 (171; 214)	191 (76; 306)	218 (104; 332)	156 (156; 156)	0,723
Нейтрофилы сегментоядерные, %	68 (54; 73)	63 (56; 70)	65 (63; 65)	51 (42; 61)	61 (58; 65)	55 (50; 61)	63 (63; 63)	0,413
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2 (1; 3)	2 (2; 3)	1 (1; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,129
Лимфоциты, %	23 (16; 34)	28 (21; 29)	25 (24; 27)	37 (27; 47)	27 (26; 29)	34 (29; 40)	28 (24; 31)	0,510
Моноциты, %	7 (5; 8)	6 (5; 10)	8 (5; 8)	7 (6; 8)	7 (5; 9)	5 (4; 6)	6 (5; 7)	0,840
Эозинофилы, %	1 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,400

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК — креатинфосфокиназа; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ПВ — протромбиновое время; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время.

ней трансаминаз и лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина, не достигающая тем не менее степени статистической достоверности.

Достаточно трудные для трактовки данные получены относительно проводящей функции миокарда в сформированной выборке. Так, частоты нарушений внутрижелудочной проводимости существенно не различались в подгруппах с различной давностью манифестации COVID-19, тогда как атриовентрикулярная блокада 1-й степени чаще была у пациентов, перенесших COVID-19 менее двух месяцев тому назад: 12,5% vs 5,3% (у больных ХКС, перенесших COVID-19 более пяти месяцев, p=0,047). Тенденция к уменьшению интервала QT с 0,35 (0,32; 0,43) сек у больных, перенесших COVID-19 менее месяца, до 0,21 (0,36; 0,38) сек у пациентов, перенесших COVID-19 более пяти месяцев тому назад, выглядит клинически несущественной и статистически недостоверна.

Более «яркие» изменения в зависимости от времени с момента манифестации COVID-19 выявлены относительно количества лейкоцитов и уровня альбуминов (рисунок).



Тренды изменений частоты сердечных сокращений (*а*), фракции выброса левого желудочка (*б*), количества лейкоцитов (*в*) и уровня альбумина (*г*) в зависимости от времени с момента манифестации COVID-19: * — p<0,05; ** — p<0,01

В выборке исследования пациенты, перенесшие COVID-19 менее двух месяцев до включения в исследование, характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом. Количество лейкоцитов в периферической крови достоверно снижалось, начиная с 5-го месяца. Долгосрочных изменений относительно количества лимфоцитов и моноцитов не выявлено.

На фоне относительно постоянного количества общего белка (см. табл. 2) у больных с ХКС, перенесших COVID-19, отмечался достоверный рост уровня альбуминов сыворотки крови (см. рисунок). Из грубодисперсных белков нами оценен уровень фибриногена, тенденция к росту его концентрации была недостоверной. Таким образом, можно говорить о возможном изменении соотношения грубо- и мелкодисперсных белков в зависимости от давности перенесенного COVID-19.

Наиболее интересным в клиническом отношении стала практически линейная обратная зависимость частоты сердечных сокращений от давности перенесенного COVID-19: R=–0,347, p=0,028 (см. рисунок). Примечательно, что все пациенты получали пульс-урежающую терапию, как правило бета-адреноблокаторы, из которых наиболее часто использовался бисопролол. При пересчете на эффективную дозировку выяснено, что пациенты, перенесшие COVID-19 менее трех месяцев до включения в исследование, получали большую адреноблокирующую нагрузку (1,5 vs 0.8, p=0,012). Нельзя исключать, что с этим связано увеличение частоты нарушений атриовентрикулярной проводимости у больных, перенесших COVID-19 менее двух месяцев до включения в исследование. Таким образом, можно сказать, что, несмотря на проводимую пульс-урежающую терапию, ранний период после перенесенного COVID-19 характеризовался устойчивой (как правило, синусовой) тахикардией.

Не менее интересным стало выявленное повышение фракции выброса левого желудочка с «удалением» от перенесенного COVID-19, в пределах нормальных значений. Относительно сократительной способности миокарда установлена еще одна закономерность: в сформированной выборке нарушение локальной сократительной способности миокарда по типу гипокинезии наблюдалось только у больных с давностью перенесенного COVID-19 менее четырех месяцев, в отличие от акинезии, закономерно выявлявшейся у большинства больных с инфарктом миокарда в анамнезе.

Обсуждение. В настоящее время происходит быстрое накопление и совершенствование знаний о вовлеченности сердечно-сосудистой системы в патологические процессы, ассоциированные с COVID-19. Так, первоначальные результаты, базирующиеся на высокой частоте (20–30%) повышения уровня сердечных тропонинов в острый период COVID-19 у госпитализированных пациентов, ассоциированной с повышением в 2–5 раз риска летального исхода, позволили предположить прямое повреждение миокарда. Однако накопление данных патологоанатомических исследований позволило отнести большинство случаев повышения уровня тропонинов ко 2-му типу инфаркта миокарда, ассоциированному с системным воспалением [6]. Вполне логичным представлялось развитие вирусного миокардита, однако результаты аутопсий показали, что «ковидный» миокардит — достаточно редкое явление и, как правило, является ответной реакцией на системное воспаление, нежели прямое вирусное повреждение [7]. Подводя предварительный итог, в настоящий момент можно утверждать, что поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 имеет смешанную природу, в основе которой лежат процессы, именуемые в литературе как иммунотромбоз [8].

Трудно, вероятно, невозможно представить мгновенное «обрывание» иммунотромбоза. Клиническая практика это подтверждает накоплением описательных данных о долгосрочных эффектах перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Однако пока у нас нет ни устоявшейся общепринятой терминологии, ни непротиворечивых представлений о клинике и патогенезе «длинного» ковида. Важным с практической точки зрения является вопрос объема обследования пациента кардиологического профиля с подозрением на постковидный синдром. Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют, что данных, полученных с использованием глобальных коагуляционных и скрининговых биохимических тестов, как правило, оказывается недостаточно, чтобы выявить постковидные изменения. Клинические же проявления неспецифичны и трудны в интерпретации у пациентов, как в нашем исследовании, с хроническими коронарными синдромами.

Выявленная динамика уровня альбуминов сыворотки крови представляется достаточно важной находкой, так как сывороточные альбумины ввиду своей высокой связывающей активности играют существенную роль в фармакодинамике множества лекарственных препаратов. Это факт необходимо учитывать при выборе режимов медикаментозной терапии, в частности антитромботической.

К настоящему времени получены данные о нарушениях автономной регуляции сердечной деятельности у пациентов, перенесших COVID-19, реализуемых в виде особого фенотипа тахикардии — синдрома постковидной тахикардии (СПТ, Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome) [9], который чаще всего описывается как постуральная ортостатическая тахикардия. Большинство работ на эту тему пока представляют собой описания клинических случаев [10, 11]. Много вопросов оставляет врачебная тактика при СПТ. Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о потенциальной обратимости указанного феномена, в связи с чем необходима разработка строго критериального подхода к медикаментозной терапии СПТ в зависимости от общего кардиоваскулярного риска.

Выявленное увеличение ФВ ЛЖ со временем после перенесенного COVID-19 может трактоваться двояко. С одной стороны, ввиду используемого «поперечного» дизайна исследования, этот факт может свидетельствовать об относительно благоприятном прогнозе при SARS-CoV-2 инфекции у больных с исходно лучшей интегральной сократительной способностью миокарда. С другой стороны, на фоне разрешения иммунного воспаления, снижения частоты сердечных сокращений, нормализации прокоагулянтного сдвига системы гемостаза повышение ФВ ЛЖ выглядит логичным проявлением процессов реконвалесценции. В пользу последней версии свидетельствует также уменьшение частоты нарушений локальной сократимости левого желудочка по типу гипокинезии с увеличением «давности» перенесенного COVID-19.

Несмотря на лимитирующие факторы этого исследования, к которым следует отнести «поперечный» дизайн и небольшой объем выборки, нам впервые удалось оценить долгосрочные эффекты

перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хроническими коронарными синдромами в условиях реальной клинической практики: продолжительность выраженных «постковидных» изменений у пациентов с хроническими коронарными синдромами не превышает в среднем четырех месяцев. Данный факт, на наш взгляд, представляется важным как в плане оценки процессов реконвалесценции у конкретного пациента, перенесшего COVID-19, так и в плане формирования реабилитационных стратегий этой категории пациентов.

Заключение. Суммируя полученные данные, можно заключить, что перенесенная SARS-CoV-2 инфекция у пациентов с хроническими коронарными синдромами характеризуется долгосрочными изменениями рутинно определимых в реальной клинической практике клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Медианная длительность «постковидных» изменений метаболических, гематологических и инструментальных параметров составила 4 месяца. У пациентов с ХКС в зависимости от давности манифестации COVID-19 на фоне относительно постоянного количества общего белка отмечался достоверный рост уровня альбуминов сыворотки крови, происходило снижение частоты сердечных сокращений, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение уровня лейкоцитов крови.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Nabavi N. Long COVID: how to define it and how to manage it. BMJ 2020; 370: m3489. DOI: 10.1136/bmj. m3489.
2. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj. m3026.
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 2021; 27 (4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z, 2021/03/22.
4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)/ESC Scientific Document Group. Eur Heart J 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Interim methodological recommendations: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Version 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru. Russian (Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Версия 11 (07.05.2021). URL: static-0. minzdrav.gov.ru).
6. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020; 9 (8): 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.
7. Kawakami R, Sakamoto S, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021; 77 (3): 314–25. DOI: 10.1016/j. jacc. 2020.11.031.
8. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. Thorax 2120; 76 (4): 412. DOI: org/10.1136/thorax jnl-2020–216243/.
9. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome [published online ahead of print]. Am J Med 2021; S0002–9343 (21) 00472–1. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2021.07.004.
10. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. J Innov Card Rhythm Manag 11 (2020); 4302–4. DOI: 10.19102/icrm. 2020.111102.
11. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. Clin Auton Res 2020; 5: 449–51. DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9.

УДК 616.24–002.2:616.12-008-035.2–083.2 (048.8) Обзор

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК С ПОЗИЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА (ОБЗОР)

М. В. Потапова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***В. Ф. Лукьянов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***С. В. Райкова*** *— Саратовский МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», старший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, кандидат медицинских наук;* ***Н. А. Брояка*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук.*

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK IN TERMS OF NUTRITIONAL STATUS (REVIEW)

M. V. Potapova *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***V. F. Lukyanov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***S. V. Raikova*** *— Saratov Hygiene Medical Research Center under the FSC "Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Senior Researcher; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, PhD;* ***N. A. Broyaka*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Потапова М. В., Лукьянов В. Ф., Райкова С. В., Брояка Н. А. **Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск с позиции нутритивного статуса (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 553–559.**

Развитие коморбидных состояний при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во многом определяется системными эффектами хронического воспаления. Отдельные фенотипы заболевания имеют раз-

ный прогностический вес. В обзоре представлен анализ литературных данных о кардиоваскулярном риске при ХОБЛ в зависимости от нутритивного статуса пациента. Осуществлен поиск источников литературы с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «коморбидность при ХОБЛ», «системное воспаление и ХОБЛ», «кардиоваскулярная патология и ХОБЛ», «ожирение и дефицит веса при ХОБЛ». В работу включено 40 литературных источников за последние 10 лет о факторах риска коморбидности в свете системного воспаления. Использованы также 4 работы за более ранний период, демонстрирующие фундаментальные и исторические сведения с точки зрения авторов. В результате поиска уточняются факторы как худшего прогноза у больных ХОБЛ с дефицитом веса, так и протективного значения ожирения. Указанный эффект позволяет персонифицировать диетические рекомендации. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для понимания роли хронического воспаления при низкой массе тела.

Ключевые слова: ХОБЛ, системное воспаление, кардиоваскулярный риск, нутритивный статус, ожирение, дефицит веса.

Potapova MV, Lukyanov VF, Raikova SV, Broyaka NA. **Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular risk in terms of nutritional status (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 553–559.**

Comorbidity risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is largely determined by the systemic effects of chronic inflammation. Individual phenotypes of the disease have different prognostic significance. The review presents an analysis of literature data about cardiovascular risk in COPD, depending on the nutritional status of a patient. Literature sources were searched using PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar databases on queries: comorbidity with COPD, systemic inflammation and COPD, cardiovascular pathology and COPD, obesity and weight deficiency with COPD. The work includes 40 literature sources over the past 10 years on the risk factors of comorbidity in view of systemic inflammation. Four works from an earlier period were also used, demonstrating fundamental and historical information from the point of view of the authors. As a result of the search, the factors of the worst prognosis in COPD patients with weight deficiency and the protective sense of obesity are clarified. This effect allows you to personalize dietary recommendations. Nevertheless, there are not enough data about mechanisms of chronic inflammation with weight deficiency.

Key words: COPD, systemic inflammation, cardiovascular risk, nutritional status, obesity, weight deficiency.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из повсеместно лидирующих причин заболеваемости и смертности. Заболевание диагностируется примерно у 13% населения, а смертность составляет около 5%, что во многом определяется коморбидными состояниями как неотъемлемой частью болезни [1, 2].

Пациенты с ХОБЛ — это когорта, в которой часты коморбидные состояния. В качестве оценки выраженности заболевания и прогностического риска в 1987 г. предложен индекс коморбидности (Charlson Comorbidity Index). Это балльный критерий выраженности целого ряда хронических заболеваний, включая ХОБЛ, ИБС, инфаркт миокарда, патологию периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, деменцию, сахарный диабет, системную гипертензию, заболевания печени и почек, рак, системные заболевания соединительной ткани, язвенную болезнь и ряд других [3].

ХОБЛ часто сочетается с различной сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, костно-мышечными и неврологическими заболеваниями. Системные проявления характерны как для самого заболевания, так и для его сочетания с отдельными клиническими состояниями и обусловлены системной воспалительной реакцией [4, 5]. Представляет интерес выявление общих патогенетических механизмов, формирующих коморбидную патология, одним из которых может являться неспецифическое воспаление.

Другим вопросом, тесно связанным с воспалительной реакцией, а также влияющим на прогноз развития ХОБЛ и коморбидной патологии, является нутритивный статус больного. В частности, индекс массы тела может оказывать противоположное влияние на прогноз при ХОБЛ и его системных осложнениях.

Ответственный автор — Потапова Марина Валериановна
Тел.: +7 (963) 1143655
E-mail: marin9@bk.ru

Обзор содержит анализ литературных данных о кардиоваскулярном риске при ХОБЛ в зависимости от нутритивного статуса пациента.

При подготовке статьи использованы базы данных PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «коморбидность при ХОБЛ», «системное воспаление и ХОБЛ», «кардиоваскулярная патология и ХОБЛ», «ожирение и дефицит веса при ХОБЛ». В работу включено сорок литературных источников за последние десять лет о факторах риска коморбидности в свете системного воспаления. Использованы также четыре работы за более ранний период, демонстрирующие фундаментальные и исторические сведения с точки зрения авторов.

Неспецифические воспалительные реакции при ХОБЛ и коморбидной патологии. В оценке коморбидной патологии при ХОБЛ наглядны статистические данные. По данным L. E. Vanfleteren и соавт., около 97% пациентов с ХОБЛ имели одно коморбидное состояние или более, около 53% — четыре и более [6]. При ретроспективном анализе 1413 патологоанатомических протоколов вскрытия больных с соматической патологией установлено, что ХОБЛ в 80,3% случаев сочеталась с гипертонической болезнью, в 88,1% — с системным атеросклерозом, в 25,8% случаев — с сахарным диабетом. У 17,6% больных ХОБЛ имелось ожирение [7]. Высокая встречаемость сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ обусловлена сочетанием ряда факторов, в том числе генетической предрасположенностью, курением, возрастом, полом. Некоторые авторы к ним относят малоподвижный образ жизни и ожирение [8].

Сейчас уже не вызывает сомнений роль хронического системного воспаления в развитии ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии, ряда других процессов. Этому посвящены многочисленные исследования, изучены гуморальные и клеточные маркеры отдельных нозологий.

Системное воспаление — полиорганный процесс, развивающийся вследствие аномального противовоспалительного ответа организма на типичные триггеры. Такая хроническая системная ре-

акция проявляется клеточным и гуморальным воспалительным ответом, затрагивает соединительную ткань и эндотелиоциты, что в конечном итоге приводит к микроциркуляторным изменениям, являющимся ключевыми [9]. Механизм усиления нормального противовоспалительного ответа, как и недостаточного ограничения локального воспаления, неизвестен. Возможно, он генетически детерминирован или возникает при определенном сочетании факторов.

Хроническое воспаление бронхолегочной системы чаще ассоциировано с курением в качестве основного этиологического фактора, реже — с другими инспираторными агентами. В результате возникают деформации, дефигурации, фиброз и гиперплазия гладкомышечных структур бронхиол, а в дальнейшем бронхообструкция. Эти изменения малых дыхательных путей являются, как правило, следствием бронхиолита и формируют патогенетическую основу ХОБЛ. Признаки активного воспаления найдены также в крупных бронхах, легочной паренхиме и сосудах. Подтверждением тому служит высокий уровень провоспалительных цитокинов и оксида азота в мокроте и бронхоальвеолярных смывах больных ХОБЛ как при обострении, так и в стабильный период [8]. Системная воспалительная реакция запускается уже на ранних стадиях заболевания при минимальных клинических проявлениях и даже в их отсутствие [10]. ХОБЛ обнаруживает повышение уровня ряда маркеров воспаления в периферической крови как в стабильной фазе, так и при обострении. Среди них различные классы цитокинов (*IL-1β, IL-6*), адипокины, С-реактивный белок (Срб), факторы коагуляции, фактор некроза опухолей (ФНО), хемокин *IL-8*, фибриноген, нейтрофильная эластаза, *IFN-α*, ТФР-*β*, фактор роста фибробластов, эпителиальные и эндотелиальные факторы роста, молекулы адгезии. Некоторые источники приводят данные о 36 описанных биомаркерах воспаления при ХОБЛ [11, 12].

В попытках объяснить системные эффекты воспаления предлагались различные механизмы. Это и тканевая гипоксия в ответ на распространение медиаторов воспаления за пределы бронхоальвеолярного очага, и реакция на бактериальные липополисахариды [12, 13]. Легочная гиперинфляция может стимулировать продукцию цитокинов в легких. Интересно, что у пациентов с ХОБЛ, в отличие от здоровых лиц, производимые мышечные усилия приводят к повышению уровня ФНО-*α* [12]. Существуют теории иммунного старения как возможной причины системного ответа при ХОБЛ, называемого в последнее время воспалительным старением. Его отличительной чертой можно считать преобладание пула зрелых/«дряхлых» иммунных и жировых клеток, что приводит к утрате способности отвечать на новые антигенные стимулы, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, стимуляции клеточного повреждения и торможении аутофагии. И этот процесс во многом генетически детерминирован [14].

Именно характер противовоспалительного ответа определяет структурные и функциональные проявления болезни, будь то степень бронхообструкции и эмфиземы или частота обострений и спектр коморбидных состояний [15]. Стабильное течение ХОБЛ характеризуется низким уровнем системного воспаления, что проявляется лейкоцитозом, повышением СРБ и фибриногена, некоторых провоспалительных цитокинов (*TNF-α*). При обострении заболевания отмечается еще более значимый подъем этих маркеров. В воспалительный процесс всегда вовлечены иммунные клетки всех типов, независимо от этиологического фактора. Так, *IL-8*, лейкотриены B_4 и *TNF-α*, являясь нейтрофильными хемоаттрактантами, усиливают нейтрофилез дыхательных путей не только при бактериальном обострении. Вовлечение в воспалительный процесс нейтрофильной эластазы, высвобождаемой нейтрофилами, связано с гиперсекрецией слизи и сужением дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. В любом случае нейтрофильное воспаление способствует прогрессированию заболевания. Макрофагальная инфильтрация тканей бронхов характерна для курящих пациентов [11, 12].

Таким образом, ХОБЛ индуцирует провоспалительные изменения, которые играют несомненную роль и в возникновении кардиоваскулярной патологии. Еще ранее описан цитокиновый дисбаланс при системном атеросклерозе, ИБС и остром коронарном синдроме с усилением продукции провоспалительных цитокинов (атерогенных): ФНО-*α, IL-1β, IL-6, IL-8* и снижением противовоспалительных (антиатерогенных) цитокинов: *IL-4* и *IL-10.* Атерогенным фактором можно считать и СРБ, поскольку он также стимулирует эндотелиальные молекулы адгезии, а кроме того, облегчает захват макрофагами липопротеидов низкой плотности и ингибирует ангиогенез. Его роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии этим не ограничивается. Помимо индукции воспаления и проатерогенных эффектов, СРБ тропен к рецепторам ангиотензина-1 и стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также напрямую ингибирует дифференцировку эпителиальных клеток-предшественников [12]. Это первый и наиболее чувствительный индикатор системного воспалительного процесса, запускаемого уже на ранней стадии нарушения легочной функции. Его значения повышены в стабильный период ХОБЛ, еще более увеличиваясь в острую фазу. СРБ снижает синтез оксида азота и увеличивает выработку вазоконстрикторов. Можно предположить его вклад в увеличение сосудистого сопротивления как в большом круге кровообращения, так и в малом через сложное взаимодействие многих цитокинов и вазоактивных факторов. В конечном итоге развивается дисфункция сосудистого эндотелия [8]. Наглядны результаты работ, демонстрирующих, что и легочное воспаление, и прогрессирование сосудистой дисфункции могут нивелироваться приемом статинов [16]. Роттердамское исследование показало, что длительное применение статинов оправдано у пациентов с ХОБЛ не только при дислипидемии, но и при повышении СРБ как воспалительного маркера. Прием статинов уменьшал риск смерти на 39% у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами, их не получавшими. При этом прослеживалась четкая зависимость с уровнем СРБ. При его более высоких значениях статины снижали смертность на 78%, в то время как при СРБ менее 3 мг — лишь на 21% [17, 18]. Развивающиеся при легочной патологии системная гипоксия и гипоксемия изменяют соотношение вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, вырабатываемых эндотелием, и повышают симпатическую активность.

Усиление вазоконстрикции в условиях хронического бронхолегочного воспаления происходит

и за счет усиления выработки эндотелина-1. Он также тормозит образование оксида азота в сосудах, стимулирует гипертрофию клеток сосудистой стенки и индуцирует выработку цитокинов и провоспалительных веществ [8, 11]. Эндотелин-1 может выступать общим биомаркером для ряда сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, сахарного диабета, что свидетельствует о патогенетической универсальности эндотелиальной дисфункции. Функционирование эндотелия является очень сложным процессом. Важное значение отводится адгезивным факторам (*ICAM-1* и *P*-селектина), способствующим миграции лейкоцитов в очаг воспаления при любом типе повреждения сосудистой стенки. Их уровень в периферической крови повышается при атеросклерозе и ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. При ХОБЛ активность СРБ, *ICAM-1* и *P*-селектина имеют обратную зависимость с $ОФВ_1$. Снижению объемного показателя соответствуют высокие значения маркеров воспаления, что подтверждено Фремингемским исследованием [19].

Следует отметить, что при ХОБЛ имеются предпосылки к усилению агрегации и активности тромбоцитов в условиях гиперкапнии и гипоксемии. К гиперкоагуляции в этих условиях приводит повышение уровня фибриногена и поверхностных факторов лейкоцитов и макрофагов. При этом подавляется активность антитромбина. Утрата контроля над тромбином и другими прокоагуляционными факторами усиливает воспалительную реакцию, замыкая порочный круг полисистемности [12].

Единым связующим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ можно считать дисфункцию эндотелия как следствие системного воспаления [20]. Тем не менее ни один из изученных воспалительных маркеров не может максимально точно прогнозировать развитие и течение коморбидных состояний при ХОБЛ. Однако всегда целесообразно рассматривать повышение в периферической крови СРБ, *IL-1, IL-6* и фибриногена с позиции высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии с неблагоприятным прогнозом у больных ХОБЛ [8, 21].

Нутритивный статус при ХОБЛ и коморбидной патологии. Несмотря на универсальность патогенетических механизмов, имеются клинические отличия среди пациентов с ХОБЛ, влияющие на прогноз и определяющие тактику лечения. Разные фенотипы заболевания известны с 1947 г. В 1968 г. G.F. Filley и соавт. описали два внешне противоположных типа больных: «розовые пыхтельщики» (с преобладанием эмфиземы) и «синюшные отечники» (бронхитический тип) [22]. С тех пор классификация ХОБЛ претерпела изменения, сохранив понятия эмфизематозного и бронхитического типа по GOLD. Известно, что пациенты с преобладанием эмфиземы часто имеют дефицит веса, позднее формирование легочного сердца и смерти. И наоборот, бронхитический вариант ассоциирован с быстрой декомпенсацией легочного сердца и ранней смертью. Такие пациенты зачастую имеют избыточную массу тела [23].

На практике классические фенотипы ХОБЛ встречаются редко. Чаще обнаруживается полиморбидность с различными вариантами инструментальных и биохимических показателей. Тем не менее пациенты с дефицитом веса имеют более выраженную эмфизему, а ожирение чаще встречается у пациентов с симптоматикой бронхита. На первый взгляд очевидна ассоциация избыточного веса при ХОБЛ и высокого коморбидного риска. В то же время имеются противоположные данные, неоднократно подтвержденные независимыми исследователями, о более низком проценте смертности в отдаленном прогнозе при избытке веса для ряда заболеваний, в том числе сахарного диабета, инфаркта миокарда, ХОБЛ [24–26]. Этот своего рода парадокс пока не имеет точного и однозначного объяснения.

Ожирение само по себе меняет физиологию дыхания. Ограничиваются дыхательные экскурсии грудной клетки и сужаются дыхательные пути, страдает дыхательный цикл. При этом в условиях повышенной метаболической потребности дыхание становится поверхностным, нагрузка на дыхательную мускулатуру увеличивается. Функция внешнего дыхания может нарушаться как по обструктивному, так и по рестриктивному типу с возможным формированием микроателектазов [27, 28]. Особенно это актуально при наличии у пациента хронических бронхолегочных проблем, а значит, риск развития коморбидных состояний увеличивается. Кроме того, имеется своеобразный воспалительный перекрест: и ХОБЛ, и ожирение, и ряд сердечно-сосудистых заболеваний характеризуются развитием системной воспалительной реакции.

Жировая ткань является мощным продуцентом. Известно около 250 адипокинов и адипоцитокинов, секретируемых адипоцитами. В той или иной степени они вовлечены в жировой обмен, инсулиночувствительность, систему комплемента, сосудистый гомеостаз, ангиогенез, энергобаланс и регуляцию артериального давления. Из них адипонектин, лептин, ФНО-*α, IL-6, IL-18*, резистин, липокалин-2 ассоциированы с воспалительным процессом и иммунным ответом при ХОБЛ как в период обострения, так и в стабильный период [12, 29]. Уровень пептидного гормона лептина пропорционален количеству жировой ткани. Эффекты его многогранны. Через гипоталамус реализуется его участие в жировом и углеводном обмене, репродуктивной системе, гематопоэзе и ангиогенезе. При ХОБЛ уровень лептина изменчив. Он может иметь провоспалительное значение, действуя подобно цитокину при обострении ХОБЛ. Выступает как нейтрофильный и макрофагальный хемоаттрактант, тем самым усиливая фагоцитоз и секрецию других цитокинов, активируя пролиферацию *T*-лимфоцитов и дифференцировку *Th1*. Вовлечен в митогенный и ангиогенный эффекты эпителия и эндотелия. Лептин также оказывает проатерогенное действие за счет участия в эндотелиальном повреждении, оксидативном стрессе, косвенном нарушении преобразования липопротеидов в плазме крови и агрегации тромбоцитов. Интересно, что в повышенном количестве лептин обнаруживается в мокроте пациентов с ХОБЛ и отражает тяжесть течения заболевания [27]. Адипонектин, наоборот, оказывает противовоспалительный эффект. Регулирует чувствительность к инсулину. Совместно с эластазой лейкоцитов ингибирует провоспалительный атерогенный *IL-6* и индуцирует противовоспалительные антиатерогенные *IL-1 и IL-10* факторы. ФНО-*α* также синтезируется адипоцитами. При ожирении уровень его повышается. Ему отведена роль в стимуляции выработки лептина и *IL-6,* и подавлении адипонектина. При нарастании массы жировой ткани уровень

IL-6 увеличивается. В свою очередь, *IL-6* снижает уровень адипонектина и стимулирует липолиз [27]. У пациентов с ХОБЛ повышение плазменного лептина и соотношения лептин/адипонектин значительно ассоциировано с частотой развития эмфиземы через 3 года болезни [29].

Примечательно, что большинство крупных исследований, позволяющих считать избыток веса неоспоримым фактором риска худшего прогноза, проводится в европейских странах и США, где ожирением страдает большая часть населения, а 54% пациентов с ХОБЛ имеют индекс массы тела свыше 30 [30]. В азиатских странах проблемой является недостаточное питание, поэтому и статистические данные выглядят несколько иначе.

Результаты исследований TIOSPIR и UPLIFT предполагают строгую связь веса тела с ХОБЛ — индуцированными изменениями и риском смерти. Избыток веса и ожирение у этой категории лиц ассоциированы с лучшими показателями легочной функции. Недостаток веса выявлялся преимущественно среди курильщиков и значительно повышал риск смерти и выраженности воспаления (p<0,001). Напротив, лица с избыточной массой тела и ожирением имели низкий риск развития фатальных событий [31].

Авторы исследования, представленного в 2019 г., изучали взаимосвязь между воспалением и соотношением безжировой и жировой массы тела у пациентов с ХОБЛ. Ими применен анализатор биоэлектрического импеданса, с помощью которого и были получены показатели состава тела: безжировой массы тела (БЗМ), жировой массы (ЖМ) и скелетно-мышечной массы (СММ) с последующим преобразованием в коэффициенты (БЗМ/рост, СММ/рост и БЗМ/ЖМ). Учитывались параметры функции внешнего дыхания, теста с 6-минутной ходьбой, диспноэ в покое и в нагрузке, активного воспаления (критерии GOLD) у пациентов, получавших терапию: сальметерол/флутиказон (будесонид/формотерол), тиотропия бромид или их комбинации. Результаты работы показали, что индекс жировой массы тела у всех категорий пациентов с ХОБЛ, в том числе с низким индексом массы тела (ИМТ), имеет значительный протективный эффект в отношении снижения активности воспаления, хотя ранее индекс БЗМ считался более важным параметром в плане прогноза при ХОБЛ по сравнению с ИМТ [30].

Еще одна работа демонстрирует важную роль поддержания стабильного веса при ХОБЛ. Ожирение чаще диагностировалось у пациентов с GOLD 1–2 (45%), в то время как при GOLD 4 лишь в 5,7% случаев. Авторы установили, что на стадии GOLD 1–2 ожирение не оказывает защитного эффекта. Более того, дальнейшее увеличение веса до морбидного ожирения у таких пациентов снижает легочную функцию. Набор веса становится выгодным при более тяжелом ХОБЛ (GOLD 3–4), возможно, вследствие большей доли мышечной ткани. В то же время у этих пациентов ожирение чаще ассоциировалось с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и др. [32].

Если малейшее колебание веса столь важно, особенно в терминальных стадиях заболевания, то возникает необходимость четкого определения оптимальной массы тела. В работе 2011 г. определены прогностические значения ИМТ в сочетании с различными параметрами при ХОБЛ. Так, при наблюдении 1000 пациентов с ХОБЛ в течение трех и более лет получены следующие данные: среднее значение ИМТ было 25,08 кг/м^2; 30% пациентов имели избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м^2); у 20% диагностировано ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2); у 22% пациентов ИМТ был менее 21 кг/м^2. Оценивался ряд параметров, как-то: возраст, пол, курение, количество койко-дней, показатели спирометрии, сопутствующие заболевания, стадии GOLD. При их сопоставлении с ИМТ не выявлено достоверных различий. Наиболее низкой смертность была в группе пациентов с ИМТ 25,09–26,56 кг/м^2 и увеличивалась с его снижением. Достоверное увеличение смертности отмечалось для пациентов с ИМТ < 18,42 кг/м^2. Авторы полагают, что ИМТ является независимым предиктором долгосрочной смертности. Важно, что высший ИМТ ассоциирован с лучшей выживаемостью [33].

Позднее, с учетом значительного уменьшения риска фатальных событий у пациентов с ИМТ 21,75–32 кг/м^2 и худшего прогноза при ИМТ менее 21,75 кг/м^2, предложено разделять риски в зависимости от значений ИМТ: менее 21 кг/м^2–2 балла, от 21 до 30 кг/м^2–0 и свыше 30 кг/м^2–1 балл [34].

По результатам ряда исследований, в том числе проспективных, уже в течение более десяти лет подтверждено, что больные ХОБЛ с пониженной массой тела ассоциированы с худшим прогнозом [35, 9, 36]. M. B. Huber и соавт., в 2020 г. выявили связь низкого веса тела с увеличением койко-дней и высокой градацией по GOLD [28]. У пациентов с дефицитом веса обнаруживались более выраженные эмфизематозные изменения, так же как и потеря доли скелетной мускулатуры [28, 37].

Причины к этому лишь предположительны. Некоторые авторы ассоциируют низкий индекс массы тела при ХОБЛ с высоким уровнем системного воспаления, патогенетически связанного с развитием сердечно-сосудистой патологии [16, 38]. Однако и при ожирении, как уже отмечалось, запускается каскад воспалительных и проатерогенных реакций. Возможно, ответ кроется в простых фактах. Основной причиной кахексии при ХОБЛ является потеря мышечной массы, в которой недостаточное питание практически не имеет значения. Главная роль в этом отводится увеличению основного метаболического уровня в условиях усиленной работы дыхания. В результате системной гипоксии и воспаления, а также применения β_2-агонистов повышается потребление кислорода всеми типами мышечной ткани. В условиях низкой тощей массы тела (безжировой) уменьшается сила и выносливость скелетных мышц и диафрагмы. Низкий ИМТ у таких пациентов является независимым предиктором ранней смертности [9]. При ХОБЛ медиаторы воспаления запускают катаболизм, что приводит к снижению веса, мышечной массы и изменениям метаболизма периферических мышц. Деградации миозина и апоптозу скелетно-мышечных клеток способствует также низкий уровень анаболических гормонов, в частности андрогена [12, 39]. О роли системного воспаления у больных ХОБЛ с потерей мышечной массы свидетельствуют результаты работы B. Mete и соавт., ИМТ менее 18,5 кг/м^2 напрямую коррелировал со снижением скоростных показателей функции внешнего дыхания и выраженности системного воспаления. У этих пациентов была значительно снижена масса скелетной муску-

латуры при малом количестве белка в суточном рационе [40].

Еще одним предположением неблагоприятного сочетания ХОБЛ и дефицита веса является теория старения. Сами по себе изменения в легких при ХОБЛ напоминают «сенильное легкое». Немаловажную роль играет деградация эластина, причем не только в легких, но и в сосудистой системе. В результате формируется эмфизема и повышается жесткость артерий [41]. Деструкция тканей респираторного отдела, в частности эластических волокон, может возникать при хроническом воспалении вследствие дисбаланса в системе «протеолиз — антипротеолиз» и дисфункции фибробластов, повышения активности эластазы нейтрофилов (ЭН). ЭН, с одной стороны, способна лизировать провоспалительные цитокины, тормозить фагоцитоз и снижать миграцию лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления. С другой стороны, это известный хемоаттрактант. Являясь сериновой протеазой, вносит вклад в деградацию сурфактанта. Действие ЭН связывают с гиперпродукцией бронхиального секрета и подавлением цилиарной активности эпителия. Основным эффектом эластазы считается расщепление белковых структур, поэтому ее гиперпродукция при ХОБЛ-индуцированном воспалении приводит к разрушению межэндотелиальных связей, что усугубляет микроциркуляторные нарушения. Важно, что конечные продукты деградации эластина выступают хемоаттрактантами нейтрофилов и макрофагов, тем самым формируя замкнутый круг. ЭН совместно с металлопротеиназами участвует в деструкции компонентов коллагена и желатина. Избыток кальция, липидов и глюкозы на поверхности эластина при воспалении делают его уязвимым для эластазы. Еще одним механизмом дисфункции эндотелия является повышение синтеза эластина и коллагена в артериях в условиях исходной артериальной гипертензии, сахарного диабета. В ответ на это происходит усиление синтеза эластазы, что оказывает и некоторый протективный эффект, причем имеются данные о более высоком уровне эластазы сыворотки крови лиц с ожирением и сахарным диабетом [12, 42]. Нарушение сосудистой архитектоники, уменьшение капиллярного русла на фоне воспалительных и гиперкоагуляционных изменений являются составными компонентами эмфиземы легких при ХОБЛ [43, 44]. В настоящее время эмфизема рассматривается во взаимосвязи с ремоделированием всего сосудистого русла.

Заключение. Таким образом, ХОБЛ всегда сопровождается признаками системного воспаления, усугубляющегося при обострении. При ХОБЛ высок риск развития сердечно-сосудистой патологии всегда, что может объясняться общностью звеньев патогенеза. Риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности выше у пациентов с преобладанием эмфиземы и при дефиците веса. Избыточная масса тела может оказывать протективное значение в сохранении респираторной функции лишь при тяжелой ХОБЛ. Накопленные данные несколько противоречат устоявшимся представлениям о лучшей выживаемости среди пациентов эмфизематозного типа, но уточняют вклад ожирения в течение заболевания.

Уже на данном этапе целесообразно активнее внедрять в практическую деятельность персонифицированные диеты в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Это поможет восстановить и поддержать белково-энергетический баланс при кахексии, характерной для эмфизематозного фенотипа ХОБЛ. Включение в рацион продуктов, подавляющих перекисное окисление липидов, наряду с ограничением калорийности, наиболее целесообразно при избытке веса и высокой воспалительной активности. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития заболевания с целью совершенствования лечебных и реабилитационных мероприятий и улучшения отдаленного прогноза.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Revised 2020. URL: www.goldcopd.com

2. Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by geographic information system maps. Eur Respir J 2019; 54 (1): 1900610.

3. Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373–83.

4. Li C, Lin M, Chen P, et al. Using the BODE index and comorbidities to predict health utilization resources in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020; 15: 389–95.

5. Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. Int Journal of Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9 (1): 871–88.

6. Vanfleteren L, Spruit M, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (7): 728–35.

7. Skotnikov AS, Dokhova OM, Shulgina ES. Systemic inflammation and complications of “vascular” comorbidity in COPD patients. The Russian Archives of Internal Medicine 2015; 5 (25): 49–54. Russian (Скотников А. С., Дохова О. М., Шульгина Е. С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ. Архивъ внутренней медицины 2015; 5 (25): 49–54).

8. Ovcharenko SI, Nersesyan ZN. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data. Consilium Medicum 2015; 17 (11): 8–12. Russian (Овчаренко С. И., Нерсесян З. Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. Consilium Medicum 2015; 17 (11): 8–12).

9. Uryasyev OM, Panfilov YuA, Granatkin MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. Journal of Volgograd State Medical University 2020; 2 (74): 174–7. Russian (Урясьев О. М., Панфилов Ю. А., Гранаткин М. А. и др. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких. Вестник ВолГМУ 2020; 2 (74): 174–7).

10. Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical recommendation on COPD. Pulmonology 2017; 27 (1): 13–20. Russian (Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология 2017; 27 (1):13-20).

11. Mamaeva MG, Demko IV, Verigo YaI, et al. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Medical Review 2014; (1): 12–9. Russian (Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирское медицинское обозрение 2014; (1): 12–9).

12. Barbu C, Iordache M, Man M. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. Rom J Morphol Embriol 2011; 52 (1): 21–7.

13. Bagdonas E, Raudoniute J, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int J Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 995–1013.

14. Cho W-K, Lee G, Kim L. COPD as a disease of immunosenescence. Yonsei Med J 2019; 60 (5): 407–13.

15. Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. Immunol Lett 2018; 196: 1–10.

16. Budnevskiy AV, Malysh EYu Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 15 (3): 69–73. Russian (Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15 (3): 69–73).

17. Lahousse L, Loth D, Joos G, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26 (2): 212–7.

18. Kostenko DYu, Zaykova-Khelimskaya IV. Chronic obstructive pulmonary disease: attention to exacerbation of disease. Far East Medical Journal 2019; (4): 97–100. Russian (Костенко Д.Ю., Зайкова-Хелимская И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фокус на обострение заболевания. Дальневосточный медицинский журнал 2019; (4): 97–100).

19. Walter R, Wilk J, Larson M, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study Chest 2008; 133 (1): 19–25.

20. Ignatova GL, Antonov VN. Prognostic indices and markers of systemic inflammation in patients with COPD and CAD. Medical Council 2017; (4): 81–5. Russian (Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. Медицинский совет 2017; (4): 81–5).

21. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta 2006; 368: 33–47.

22. Filley G, Beckwitt H, Reeves J, et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease: Oxygen transport in two clinical types. Am J Med 1968; 44: 26–38.

23. Nikitin AV, Vasilieva LV, Karpukhina EP, et al. Historical classification of COPD. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (1): 51–6. Russian (Никитин А.В., Васильева Л.В., Карпухина Е.П. и др. Историческое развитие классификации хронической обструктивной болезни легких. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (1): 51–6).

24. Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017; 377 (1):13–27.

25. Costanzo P, Cleland J, Pellicori P, et al. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. Ann Intern Med 2015; 162 (9): 610–18.

26. Curtis J, Selter J, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med 2005; 165 (1): 55–61.

27. Faletrova SV, Korshunova LV, Belskikh ES. Clinical and functional features of chronic obstructive lung disease in patients with obesity. Eruditio Juvenium 2018; 6 (3): 439–47. Russian (Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., Бельских Э.С. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением. Наука молодых 2018; 6 (3): 439–47).

28. Huber M, Kurz Ch, Kirsch F, et al. The relationship between body mass index and health-related quality of life in COPD: real-world evidence based on claims and survey data. Respir Res 2020; 21: 291.

29. Szucs B, Szucs C, et al. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: a review article. Int J Mol Sci 2019; 20: 4329.

30. Yang L, Zhu Y, Huang J-A, et al. A low lean-to-fat ratio reduces the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with a normal or low body mass index. Med Sci Monit 2019; 25: 5229–36.

31. Putcha N, Anzueto A, Calverley P, et al. Mortality and exacerbation risk by body mass index in patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. Ann Am Thorac Soc 2021; Aug 18.

32. Zhu J, Zhao Zh, Wu B, et al. Effect of body mass index on lung function in chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter cross-sectional study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020; 15: 2477–86.

33. Lainscak M, Von Haehling S, Doehner W, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2 (2): 81–6.

34. Guo Y, Zhang T, Wang Zh, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Medicine (Baltimore) 2016; 95 (28): e4225.

35. Nguyen H, Collins P, Pavey T. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. Int J of COPD 2019; 14: 215–26.

36. Ingadottir A, et al. Oral nutrition supplements and between-meal snacks for nutrition therapy in patients with COPD identified as at nutritional risk: a randomised feasibility trial COPD. BMJ Open Resp Res 2019; 6: e000349.

37. Klooster K, Hacken N, Hartman J, et al. Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2015; 90 (4): 306–13.

38. Rondanelli M, Faliva M, Peroni G. Food pyramid for subjects with COPD. Int J of COPD 2020; 15: 1435–48.

39. Kobylyanskiy VI. Contrinsulinar hormons in glucose homeostase and in diabetus mellitus pathogenesis in COPD. Problems of Endocrinology 2021; 67 (2): 93–101. Russian (Кобылянский В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ. Проблемы эндокринологии 2021; 67 (2): 93–101).

40. Mete B, Pehlivan E, Gulbas G, et al. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. Int J Ch Obstr Pulm Dis 2018; 13: 3307–12.

41. Maclay J, McAllister D, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2012; 67 (7): 606–12.

42. Shchupakova AN, Okulich AN, Belyaeva LE, et al. Proteolitic activities of neutrofils elastase in cardiovascular pathology prognosis. Journal of Volgograd State Medical University 2016; 15 (2): 17–26. Russian (Щупакова А.Н., Окулич А.Н., Беляева Л.Е. и др. и др. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вестник ВолГМУ 2016; 15 (2): 17–26).

43. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Vasileva MS, et al. Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic Archive 2020; 92 (3): 116–24. Russian (Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С. и др. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив 2020; 92 (3): 116–24).

44. Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2021; 20 (3): 91–9. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (3): 91–9).

УДК 615.035.1 Обзор

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И АНЕМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ (ОБЗОР)

Н. Ф. Пучиньян *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук;* ***Н. В. Фурман*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, врач-кардиолог, кандидат медицинских наук;* ***Л. И. Малинова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Я. П. Довгалевский*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии, доктор медицинских наук.*

ACUTE CORONARY SYNDROME AND ANEMIA: FEATURES OF CHOOSING THE OPTIMAL MEDICAL TACTICS (REVIEW)

N. F. Puchinyan *— Saratov State Medical University, Research Institute of Cardiology, Senior Researcher, PhD;* ***N. V. Furman*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD;* ***L. I. Malinova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***Ya. P. Dovgalevskiy*** *— Saratov State Medical University, Research Institute of Cardiology, Leading Researcher, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Пучиньян Н. Ф., Фурман Н. В., Малинова Л. И., Довгалевский Я. П. **Острый коронарный синдром и анемия: особенности выбора оптимальной врачебной тактики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 560–565.**

В обзоре оценивается по данным литературы клинико-патогенетическая значимость анемии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В указанной клинической ситуации выделяются проблемы выбора оптимальной терапии, связанные с наименьшей доказательной базой. Для этого проанализированы результаты клинических исследований, опубликованных в библиографических базах: PubMed, Publons и eLibrary (в обзор вошло 40 публикаций за 1989–2020 гг.). Наиболее хорошо изученными являются эпидемиологические особенности анемического синдрома у больных с ОКС (максимальное количество исследований). Анемия широко распространена при ОКС и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Остается нерешенным вопрос, играет ли анемия прямую причинно-следственную роль в ухудшении краткосрочной и долгосрочной заболеваемости и смертности, или это скорее показатель плохого клинического состояния. Отдельного изучения, вследствие минимальной доказательной базы, требует выбор оптимальной антитромботической терапии при ОКС у больных с анемией: как конкретных препаратов, так и длительности их приема.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, анемия, антитромботическая терапия, клинические рекомендации.

Puchinyan NF, Furman NV, Malinova LI, Dovgalevskiy YaP. **Acute coronary syndrome and anemia: features of choosing the optimal medical tactics (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 560–565.**

The review evaluates, according to the literature, the clinical and pathogenetic significance of anemia in patients with acute coronary syndrome (ACS). In this clinical situation, the problems of choosing the optimal therapy associated with the smallest evidence base are highlighted. For this, the results of clinical studies published in bibliographic databases: PubMed, Publons and eLibrary were analyzed (the review included 40 publications for 1989–2020). The epidemiological features of the anemia syndrome in patients with ACS are most well studied. Anemia is often circulated in ACS and is associated with an unfavorable prognosis. The question remains whether anemia plays a direct causal role in the deterioration of short- and long-term morbidity and mortality, or is it rather an indicator of a poor clinical condition. A separate study for ACS in patients with anemia, due to the minimal evidence base, requires the choice of optimal antithrombotic therapy: specific drugs and the duration of their administration.

Key words: acute coronary syndrome, anemia, antithrombotic therapy, clinical guidelines.

Введение. Независимо от клинического фенотипа лечение острого коронарного синдрома (ОКС) обязательно включает в себя антитромботическую терапию. Исходя из собственного опыта, можем заключить, что среди клинических ситуаций, вызывающих наибольшее количество вопросов относительно выбора тактики антитромботической терапии при ОКС, одно из первых мест занимает анемия.

Вероятной причиной подобных сложностей можно считать, очевидно, недостаточное внимание, уделенное этой категории пациентов в действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом как с подъемом сегмента ST, так и без него, либо в рекомендациях по проведению реваскуляризации [1, 2]. Так, новая версия клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST подчеркивает важность оценки причины анемии и призывает к осторожности при проведении чрескожных интракоронарных вмешательств во избежание дополнительной кровопотери [1]. Однако многие практические вопросы, касающиеся особенностей лечебной тактики при ОКС у пациентов с анемией, остаются нерассмотренными.

При рассмотрении явной анемии необходимо учитывать ее основные детерминанты: эритропоэз, т. е. функцию костного мозга; продукцию специфического фактора роста — эритропоэтина, т. е. функциональную способность почек; объемное соотношение эритроцитов и плазмы, т. е. гемодилюцию [3–7]. Все эти патогенетические детерминанты могут быть нарушены у пациентов с ишемической болезнью сердца, что приводит к отклонениям в уровне гемоглобина. Изучение механизма/механизмов, лежащих в основе развития анемии у конкретного пациента, может помочь устранить анемию и, возможно, преодолеть или уменьшить ее негативное прогностическое влияние при остром коронарном синдроме.

В связи с изложенным представляется важным оценить клинико-патогенетическую значимость анемии у пациентов с ОКС по данным литературы и выделить существующие проблемы выбора опти-

Ответственный автор — Пучиньян Никита Филиппович
Тел.: +7 (8452) 393978
E-mail. puchin@yandex.ru

мальной терапии в указанной клинической ситуации, связанные с наименьшей доказательной базой.

Для информационного поиска использовались следующие библиографические базы: PubMed, Publons и eLibrary. Поисковый запрос содержал сочетание понятий: «анемия» («anemia») и «острый коронарный синдром» («acute coronary syndrome») или «инфаркт миокарда» («myocardial infarction»), используемых в названии или в качестве ключевых слов. При выполнении поискового запроса использовали фильтр «human» (имеющий отношение к человеку) для исключения экспериментальных работ с моделями патологического процесса на животных при работе с PubMed и Publons, а также категорию 76.29.30 (кардиология и ангиология) при работе с eLibrary. Проанализированы 150 публикаций, из них в обзор включены 40 источников за 1989–2020 гг. Временной диапазон не ограничивался, но, учитывая изменения в спектре антитромботических препаратов, используемых к настоящему времени при ОКС, предпочтение отдавалось работам, опубликованным в течение последних пяти лет. Дополнительного поиска по пристатейным спискам литературы не проводилось, дублирующие публикации не рассматривались.

Определение анемии и клинических детерминант уровней гемоглобина. Анемия по сути есть абсолютное уменьшение периферического пула эритроцитов [8]. Однако в клинической практике используется определение анемии, основанное на концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрите (Hct). Эталонные значения гемоглобина для определения анемии по-прежнему в значительной степени основаны на отчете Научной группы ВОЗ 1968 г., в котором установлено предельное значение Hb для взрослых мужчин <13 г/дл и для взрослых небеременных женщин <12 г/дл [9]. Это определение основывается на данных о нормальном распределении концентраций гемоглобина и наблюдаемых стандартных отклонениях от «среднего», которое предполагается таким же, как «нормальное». Совсем недавно несколько исследовательских групп пытались переопределить анемию с учетом клинических особенностей, чтобы дать более точные оценки нормальных значений.

В 2006 г. E. Beutler и J. Waalen [10] предложили новые лабораторные значения для анемии на основе двух больших баз данных: 3-го Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES-III) и обследования, проведенного в районе Сан-Диего в период между 1998 и 2002 гг. В этих исследованиях определены нормальные уровни гемоглобина с учетом не только пола, но и расы и возраста. Результаты показали, что у людей африканского происхождения уровень гемоглобина по меньшей мере на 0,5 г/дл ниже, чем у европеоидов, а у людей в возрасте старше 60 лет уровень гемоглобина ниже, чем у молодых людей.

Роль возраста в определении уровня гемоглобина подтверждена в 2008 г. K.V. Patel с соавт. Эти исследователи продемонстрировали, что средняя концентрация гемоглобина понижалась, а вариативность значений повышалась в каждой возрастной группе у мужчин старше 50 лет [11]. Среди причин такой вариабельности можно выделить следующие: 1) инволюционная саркопения снижает потребность в периферическом кислороде, а значит, вызывает физиологическое снижение массы циркулирующей крови; 2) у пожилых пациентов происходит уменьшение активности костного мозга, и в частности эритроцитарного ростка; 3) падает уровень половых гормонов; 4) снижается индукция эритропоэтина вторично к гипоксии, связанной с почечной дисфункцией; 5) происходит извращение воспалительного ответа вследствие замедления катаболизма цитокинов.

N. Morici и соавт. специально занимались проблемой анемии у пациентов старческого возраста, госпитализированных по поводу ОКС [12]. Анемия особенно часто встречается в этой специфической популяции пациентов, она выявляется у 43% пожилых пациентов, госпитализированных с ОКС, и ее независимое неблагоприятное прогностическое значение хорошо известно [13]. Анализ был специально нацелен на оценку роли двух распространенных состояний, связанных, как известно, с более низкими уровнями гемоглобина: нарушения функции почек и индекса массы тела (ИМТ) в качестве косвенных признаков саркопении.

Проведен анализ субпопуляции пожилых пациентов (старше 75 лет), госпитализированных с ОКС без подъема сегмента ST (NSTEACS) и включенных в проспективное исследование “Italian Elderly ACS”. Хотя было подтверждено, что анемия является независимым предиктором смертности, взаимосвязь между анемией и непосредственно возрастом, скоростью клубочковой фильтрации или ИМТ была слабой. Эти результаты подчеркивают представление, что физиологическое снижение уровня гемоглобина не обязательно приводит к явной анемии. Даже у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями анемия должна рассматриваться как маркер основного заболевания, должна быть специально обследована (изучена) и, по возможности, скорректирована [12].

Гемодилюция является дополнительным и часто упускаемым из виду определяющим фактором снижения уровня гемоглобина у пациентов, страдающих ОКС и сопутствующей сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность приводит к хронической перегрузке объемом и может быть связана со спленомегалией различной степени. Степень перегрузки жидкостью трудно точно оценить, основываясь исключительно на клинической оценке. Однако, когда было выполнено более точное измерение массы эритроцитов относительно объема плазмы с использованием меченого I131 альбумина, оказалось, что низкие уровни Hb связаны с перегрузкой жидкостью у 40–46% пациентов [14].

Эпидемиология и прогностическое значение анемии при ОКС. Анемия при ОКС имеет доказанное неблагоприятное прогностическое значение. Ее влияние на исход, по-видимому, не зависит ни от основных причинных факторов, чаще всего множественных, ни от времени ее возникновения: будь то существовавшая ранее или развившаяся во время госпитализации (или при последующем наблюдении). В обоих случаях показано, что анемия является независимым предиктором краткосрочной и долгосрочной смертности [3–7, 13].

Анемия при поступлении. В нескольких исследованиях изучалась распространенность анемии при госпитализации по поводу ОКС [3–6, 12], при этом результаты варьировались от 10 до 43%. Различия в распространенности можно проследить по несколь-

ким факторам, связанным с конкретной проанализированной группой населения. Например, распространенность анемии выше у пациентов с Ближнего Востока, где чаще встречаются нарушения синтеза гемоглобина [6]. Дефицит питания также может объяснять более высокий уровень распространенности анемии [6]. Как уже упоминалось, исследования, посвященные пожилым пациентам, обычно сообщают о более высоких значениях распространенности анемии. Как в рандомизированных исследованиях, так и в метаанализах анемия при госпитализации всегда связана с худшим исходом и с повышенной смертностью в разные моменты времени наблюдения.

Внутригоспитальная анемия. Внутригоспитальная анемия (ВГА), определяемая как новая анемия, развившаяся во время госпитализации, часто наблюдается у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. В исследовании, проведенном A.C. Salisbury и соавт. [15], распространенность ВГА исследована в когорте из 17676 пациентов с острым инфарктом миокарда и нормальным значением гемоглобина при поступлении. В соответствии с возрастными, половыми и расовыми критериями, описанными E. Beutler и J. Waalen [10], ВГА диагностировалась у тех пациентов, уровень значения гемоглобина которых упал во время госпитализации ниже установленного диагностического порога для анемии. Общая распространенность ВГА составила 57%, при этом на легкую (Hb >11 г/дл), умеренную (Hb 9–11 г/дл) и тяжелую анемию (Hb <9 г/дл) приходится 37, 15 и 5% соответственно. Наличие и тяжесть госпитальной анемии обусловлены большинством клинических признаков, также связанных с анемией при госпитализации, а именно: возрастом, женским полом, сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе и хроническими заболеваниями почек. Кардиогенный шок, острая почечная недостаточность и экстенсивное использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии определены как дополнительные детерминанты внутрибольничной анемии. Показатели внутрибольничной смертности различались в зависимости от тяжести госпитальной анемии, причем более высокие показатели наблюдались у пациентов с тяжелой ВГА (ОР 3.39, 95% ДИ: 2.59–4.44), а также с легкой и умеренной (OR 1,38, 95% ДИ: 1,10–1,73) по сравнению пациентами без анемии [15].

Внутригоспитальная анемия оказывает влияние и на отдаленный исход. Результаты исследований в малых выборках пациентов связывали максимальное снижение значения уровня Hb в стационаре с наихудшим 6-месячным прогнозом с точки зрения смертности (ОР 1,83, 95% ДИ: 1,08–3,11, p=0,026) [16]. ВГА, которая не разрешилась к моменту выписки из стационара, может иметь неблагоприятные долгосрочные прогностические последствия. В группе из 1065 пациентов, изученных T. Hasin и соавт. [17], анемия разной степени тяжести присутствовала при выписке в 35% случаев. При наблюдении в среднем в течение 27 месяцев авторы обнаружили, что анемия разрешилась у 15% пациентов и сохранялась у 19%. У 5% пациентов развилась «новая» анемия (определяемая как снижение уровня гемоглобина, как минимум, на 0,5 г/дл по сравнению со значениями при выписки из стационара). Отдаленный исход (смертность от всех причин и повторная госпитализация по поводу острой сердечной недостаточности) у пациентов с разрешившейся ВГА был сходен с таковым у пациентов без анемии (ОР 0,8, 95% ДИ: 0,5–1,3). И наоборот, частота событий была заметно выше у тех пациентов, у которых наблюдалась постоянная (ОР 1,8, 95% ДИ: 1,2–2,5) или вновь возникшая (ОР 1,9, 95% ДИ: 1,1–3,3) анемия [17].

Влияние анемии при ОКС на прогноз. У большинства пациентов с ИБС диагностируется анемия хронических состояний (АХС), которая ассоциируется с рядом заболеваний, характеризующихся острой или хронической иммунной активацией [18], включая ишемическую болезнь сердца, ее также называют «анемия воспаления» [19]. Это специфическое состояние следует рассматривать как часть синдрома системного воспалительного ответа в рамках защиты, филогенетически сформированной для борьбы с микробными инфекциями. Железо повышает вирулентность большинства патогенных микроорганизмов [20, 21], а выброс цитокинов острой фазы (фактор некроза опухоли, интерлейкина: IL-1, IL-6) связан со снижением доступности железа и уменьшением гемопоэза [19]. Однако если АХС не связана с другими усугубляющими факторами и не является частью защитной реакции, она редко носит тяжелый характер и не наносит существенный вред организму. С этой точки зрения легкая анемия, часто встречающаяся у пациентов с ишемической болезнью сердца, может не являться отрицательным прогностическим маркером. И наоборот, ее можно рассматривать как признак уже существовавшего ранее системного основного заболевания, определяющего «более уязвимого» пациента.

В систематизированном обзоре M.A. Mamas и соавт. [22] изучили взаимосвязь между анемией и последующим сердечно-сосудистым риском в большой ретроспективной когорте пациентов с ОКС и обнаружили, что у пациентов с анемией было больше сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с нормальными уровнями гемоглобина. Более того, выявлены некоторые предрасполагающие клинико-анамнестические факторы, независимо связанные с анемией: курение, гиперлипидемия, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный мозговой инсульт, заболевание периферических сосудов, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевание почек и проведенное ранее коронарное вмешательство [22]. Предполагается также роль синдрома системного воспалительного ответа в снижении способности к заживлению сосудов. A. Solomon и соавт. [23] обнаружили снижение уровня периферических циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ОКС с выявленной при поступлении анемией, по сравнению с пациентами без анемии. Они предположили, что в дополнение к ранее существующему воспалительному состоянию системные эффекты воспалительного ответа, вызванного некрозом миокарда, не только ограничиваются подавлением функции эритроидного ростка, но также инициируют продукцию и выход в кровоток эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Это, в свою очередь, может ухудшить способность к заживлению сосудов и способствовать плохому прогнозу у пациентов с ОКС и анемией [23].

Помимо непосредственного ухудшения снабжения миокарда кислородом, анемия может влиять на исход при ОКС, потому что пациенты с анемией

могут не получать рекомендованной терапии для лечения ОКС. Эти данные получены из двухлетнего израильского реестра ОКС (ACSIS), в котором проспективно зарегистрировано 5600 пациентов с ОКС. Из-за опасений повышенного риска кровотечений коронарная ангиография выполнялась реже у пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемии (77% против 91%, p=0,001). Среди пациентов с анемией, перенесших коронарную ангиографию, большинство (95%) имели обструктивный атеросклероз коронарных артерий, а 78% из них были подвергнуты реваскуляризации. Среди пациентов с анемией инвазивный подход был связан с более низкой 30-дневной и годичной смертностью, при отсутствии значимого повышения частоты сильных кровотечений [24]. Действительно, частота кровотечений во время и после процедуры интракоронарного вмешательства может быть существенно снижена благодаря предпочтению радиального чрескожного доступа при коронарном вмешательстве, а также более избирательному использованию блокаторов рецепторов GPIIb/IIIa и гепаринов [25].

Отсутствие ясности в современных рекомендациях относительно того, как следует лечить пациентов с анемией, также влияет на терапию после выписки. В ретроспективной когорте из 422855 пациентов с ОКС, зарегистрированных в период с января 2006 г. по декабрь 2010 г. в Великобритании, сопоставимые показатели ангиографии наблюдались у пациентов с анемией и без анемии. Однако пациентам с анемией были значительно реже назначены препараты для вторичной профилактики. При этом было показано значимое влияние анемии на смертность [22].

Выбор лечебной тактики у пациентов с анемией. В общем виде баланс между рисками и преимуществами переливания эритроцитов при анемии у пациента с ОКС, вероятно, будет зависеть от нескольких факторов. С теоретической точки зрения переливание эритроцитов увеличивает доставку кислорода к уязвимому миокарду, уменьшая ишемические симптомы, но на этот счет есть мало подтверждающих данных [26]. Однако способность переливаемых эритроцитов увеличить доставку кислорода может быть снижена из-за быстрого истощения содержания оксида азота в эритроцитах во время хранения [27, 28]. Кроме того, если целью переливаний эритроцитов является увеличение транспорта кислорода и доставки кислорода к тканям, то соответствующее увеличение Hct приводит к увеличению вязкости крови, что, в свою очередь, уменьшает кровоток и уменьшает доставку кислорода к тканям. Следовательно, повышение уровня Hct при анемии не может соответственно увеличить доставку кислорода к ишемизированному миокарду [29]. Нежелательные явления, связанные с переливанием эритроцитов, также могут препятствовать клиническим преимуществам, особенно учитывая так называемые неинфекционные серьезные риски переливания крови, которые включают сопряженную с переливанием перегрузку объемом, а среди иммуноопосредованных побочных реакций — острое повреждение легких, вызванное переливанием крови [30]. Кроме того, предполагается роль переливания эритроцитов в усилении системного воспаления и формировании феномена «заиливания» (сладжирования эритроцитов) микрососудистого русла [31].

Принимая во внимание неоспоримость высокой распространенности и неблагоприятных прогностических последствий анемии у пациентов с ОКС, требует ли она (анемия) лечения, и при каком уровне Hb необходимо начинать терапию? Это особенно актуально, когда анемия является частью синдрома системного воспалительного ответа, который обычно редко связан с сильно сниженной концентрацией Hb. Ряд исследований сфокусирован на том, какой уровень Hb и/или Hct следует считать «адекватным порогом для переливания» у пациентов в критическом состоянии или у пациентов, перенесших операцию [32–34].

Обсуждение сосредоточено на двух различных стратегиях переливания крови: одна предполагает ограниченное применение гемотрансфузий: переливание крови не показано до снижения уровня Hb <7–8 г/дл; другая предполагает более свободный подход, т.е. переливание крови не показано до снижения уровня Hb <9–10 г/дл. Большое количество данных получено из исследований, изучавших тяжелобольных пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), в том числе с СС3, однако специальные исследования при ОКС крайне ограничены [33], а их результаты противоречивы.

В 2016 г. A.B. Docherty и соавт. [35] опубликовали систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке клинических исходов для пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым проводилось переливание крови в соответствии с регламентированной стратегией или стратегией свободного выбора. Данные получены из 11 рандомизированных исследований. Использование ограничительного подхода было связано с повышенным риском ОКС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: (59 случаев/1319 пациентов против 32 событий/1290 пациентов; ОР 1,78, 95% ДИ: 1,18–2,70, p=0,01). Это соответствует 4,6 эпизода ОКС на 100 пациентов при использовании ограничительной стратегии и 2,7 эпизода на 100 пациентов при использовании либеральной стратегии. С другой стороны, продолжительность пребывания в стационаре не отличалась между рестриктивной и либеральной стратегиями переливания крови, а также не наблюдалось различий в 30-дневной смертности между двумя группами [35].

Согласно метаанализу S. Chatterjee с соавт., который включал более 203600 пациентов с ОКС, переливание эритроцитов связано с увеличением смертности от всех причин и рецидивирующим инфарктом миокарда [36]. Разные результаты получены K.P. Alexander и соавт. [37], которые проанализировали подходы к переливанию эритроцитов и исходы в четырех различных группах в зависимости от уровня Hct (Hct ≤24% против Hct 24,1–27% против Hct 27,1–30% против Hct 30%) у 44242 пациентов с ОКСбпST, включенных в регистр CRUSADE. Переливание эритроцитов благоприятно сказалось на внутрибольничной смертности у пациентов с уровнем Hct ≤24%, тогда как более высокие показатели смертности наблюдались среди пациентов с Hct >30%. Переливание эритроцитов у пациентов с промежуточными значениями Hct не влияло на смертность [37].

Суммируя результаты проведенных исследований, «Руководство по подходам к переливанию крови и ее хранению» Американской ассоциации банков

крови, опубликованное в 2016 г., рекомендует ограничить порог переливания эритроцитов для госпитализированных гемодинамически стабильных взрослых пациентов, включая критически больных пациентов, кандидатов на ортопедические и кардиохирургические операции и пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее в этих рекомендациях также указывается, что ограничительный порог переливания эритроцитов нельзя применять к пациентам с ОКС, которые не являются гемодинамически стабильными, аналогично Кохрановскому обзору 2012 г., в котором также рекомендовалось использование ограничительного триггера для переливания крови, но предлагалось соблюдать осторожность в группах высокого риска, таких как пациенты с ОКС [38].

Учитывая отсутствие убедительных доказательств, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях, в действующих рекомендациях приводится положение о том, что целесообразно принять решение о переливании эритроцитов у пациентов с уровнями гемоглобина <8 г/дл и уровнем гематокрита <25% [1]. Однако уровень доказательности этого положения — С. Пациенты с гемоглобином между 8 и 10 г/дл по-прежнему представляют «серую зону», в которой подходы к переливанию крови должны быть адаптированы к сопутствующим заболеваниям конкретного пациента и могут основываться на так называемых физиологических триггерах переливания. Физиологические триггеры, учитывающие индивидуальные лимиты толерантности пациента к анемии, потенциально могут использоваться для замены произвольных триггеров на основе гемоглобина.

Как и в других клинических ситуациях, например при хронической почечной недостаточности, анемии, связанной с химиотерапией, препараты железа и стимуляторов эритропоэза (ESAs) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматриваются как препараты выбора, позволяющие потенциально обратить анемию и преодолеть потребность в переливании эритроцитов. На животных моделях было показано, что стимуляторы эритропоэза обладают цитопротективным действием, приводящим к снижению клеточного апоптоза и размера инфаркта, а также к улучшению фракции выброса [39]. Дальнейшие исследования могут прояснить роль стимуляторов эритропоэза у пациентов с сохраненной систолической функцией или у пациентов только с ишемической болезнью сердца.

Выбор лечебной тактики у пациентов с ОКС. Исследования выбора антитромботической терапии при ОКС у пациентов с анемическим синдромом ограничены субанализом результатов изучения эффективности и безопасности, как правило, инвазивных методов реваскуляризации, из которых наибольший интерес для изучаемой проблемы стало исследование S. Ariotti и соавт., выполненное на популяции пациентов, вовлеченных в исследование ZEUS. Авторы убедительно показали преимущества нового поколения стентов с лекарственным покрытием у пациентов с анемией неизвестной этиологии [40]. Поскольку анемия была в числе критериев исключения пациентов из рандомизированных клинических исследований, вопросы выбора антиагрегатных или антикоагулянтных препаратов при анемии, как правило, затрагивались в публикациях типа «письмо в редакцию» или «мнение по проблеме» и сводились к рассуждениям о преимуществах препаратов, обратимо подавляющих агрегационную активность тромбоцитов либо имеющих короткий период действия (или полувыведения).

Заключение. Анемия широко распространена при ОКС и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, в связи с чем действующие рекомендации предлагают ее коррекцию при уровне гемоглобина <8 г/дл, за исключением гемодинамически нестабильных пациентов с ОКС. Остается вопрос, играет ли анемия прямую причинно-следственную роль в ухудшении краткосрочной и долгосрочной заболеваемости и смертности, или это скорее показатель плохого клинического состояния. Отдельного изучения требует выбор оптимальной антитромботической терапии при ОКС у больных с анемией: как конкретных препаратов, так и длительности их приема.

Чтобы уяснить неблагоприятное влияние анемии как таковой, а также улучшить прогноз больных с ОКС и анемическим синдромом, требуются специальные исследования в четко очерченных когортах пациентов, с акцентом на конкретных показателях «красной крови», а не на общих определениях анемии. Результаты таких исследований могли бы улучшить понимание влияния анемии на больных с ОКС и приблизить решение проблемы выбора тактики антитромботической терапии при анемии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Разработка технологии персонализованной оценки риска повторных тромботических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоэза и интенсивности оборота тромбоцитов» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119021190054-7).

References (Литература)

1. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020; 00: 1–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

3. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2009; 103: 442–7. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2008.10.023.

4. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). Am J Cardiol 2010; 105: 1385–94. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2010.01.001.

5. Sulaiman K, Prashanth P, Al-Zakwani I, et al. Impact of anemia on in-hospital, one-month and one-year mortality in patients with acute coronary syndrome from the Middle East. Clinical Medicine & Research 2012; 10: 65–71. DOI: 10.3121/cmr. 2011.103.;

6. Kunadian V, Mehran R, Lincoff AM, et al. Effect of anemia on frequency of short- and long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). Am J Cardiol 2014; 114: 1823–9. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2014.09.023.

7. Yazji K, Abdul F, Elangovan S, et al. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease. J Interv Cardiol 2017; 30: 491–9. DOI: 10.1111/joic. 12406.

8. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change with Aging? Seminars in Hematology 2015; 52: 261–9. DOI: 10.1053/j. seminhematol. 2015.07.006.

9. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968; 405: 5–37.

10. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006; 107: 1747–50. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3046.

11. Patel KV. Variability and heritability of hemoglobin concentration: an opportunity to improve understanding of anemia in older adults. Haematologica 2008; 93: 1281–3. DOI: 10.3324/haematol. 13692.

12. Morici N, Cantoni S, Antonicelli R, et al. Anemia in octogenarians with non-ST elevation acute coronary syndrome: aging or disease? Int J Cardiol 2014; 176: 1147–9. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2008.10.023.

13. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003; 107: 294–9. DOI: 10.1161/01. cir. 0000044914.42696.6a.

14. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation 2003; 107: 226–9. DOI: 10.1161/01. cir. 0000052623.16194.80.

15. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 2011; 162: 300-9e^3. DOI: 10.1016/j. ahj. 2011.05.021.

16. Nabais S, Gaspar A, Costa J, et al. Prognostic impact of hemoglobin drop during hospital stay in patients with acute coronary syndromes. Rev Port Cardiol 2009; 28: 383–95.

17. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, et al. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 104: 486–91. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2009.03.066.

18. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. Am J Med 1989; 87: 638–44. DOI: 10.1016/s0002–9343 (89) 80396–1.

19. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011–23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.

20. Nakamura Y, Ohsawa I, Goto Y, et al. The Impact of Human Parvovirus B19 Infection on Heart Failure and Anemia with Reference to Iron Metabolism Markers in an Adult Woman. Intern Med 2018; 57: 403–7. DOI: 10.2169/internalmedicine. 8809–17.

21. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Iron and infection: the heart of the matter. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 43: 325–30. DOI: 10.1016/j. femsim. 2004.11.010.

22. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, et al. Relationship between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights from the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry. J Am Heart Assoc 2016; 5. DOI: 10.1161/JAHA. 116.003348.

23. Solomon A, Blum A, Peleg A, et al. Endothelial progenitor cells are suppressed in anemic patients with acute coronary syndrome. Am J Med 2012; 125: 604–11. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2011.10.025.

24. Sudarsky D, Sudarsky M, Matezky S, et al. Impact of Early Invasive Approach on Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome and Baseline Anemia: Analysis from the ACSIS Registry. J Interv Cardiol 2015; 28: 315–25. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2011.10.025.

25. Lee SH, Jeong MH, Han KR, et al. Comparison of Transradial and Transfemoral Approaches for Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome and Anemia. Am J Cardiol 2016; 117: 1582–7. DOI: 10.1016/j. amjcard. 2016.02.030.

26. Farhan S, Baber U, Mehran R. Anemia and Acute Coronary Syndrome: Time for Intervention Studies. J Am Heart Assoc 2016;5. DOI: 10.1161/JAHA. 116.004908.

27. Chen X, Zhou CH, Hong Y, Gong TX. [Expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in human RBCs during storage]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2013; 21: 481–3. DOI: 10.7534/j. issn. 1009–2137.2013.02.047.

28. Pawloski JR, Stamler JS. Nitric oxide in RBCs. Transfusion 2002; 42: 1603–9. DOI: 10.1046/j. 1537–2995.2002.00278. x.

29. Zimmerman R, Tsai AG, Salazar Vazquez BY, et al. Posttransfusion Increase of Hematocrit per se Does Not Improve Circulatory Oxygen Delivery due to Increased Blood Viscosity. Anesth Analg 2017; 124: 1547–54. DOI: 10.1213/ANE. 0000000000002008.

30. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. Anesth Analg 2009; 108: 759–69. DOI: 10.1213/ane. 0b013e3181930.

31. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. Transfusion 2004; 44: 1626–34. DOI: 10.1111/j. 0041–1132.2004.04128. x.

32. Carson JL, Sieber F, Cook DR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. Lancet 2015; 385: 1183–9. DOI: 10.1016/S0140–6736 (14) 62286–8.

33. Ripolles Melchor J, Casans Frances R, Espinosa A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. Minerva Anestesiol 2016; 82: 582–98.

34. Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ 2015; 350: h1354. DOI: 10.1136/bmj. h1354.

35. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352: i1351. DOI: 10.1136/bmj. i1351.

36. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. JAMA Intern Med 2013; 173: 132–9. DOI: 10.1001/2013. jamainternmed. 1001.

37. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008; 155: 1047–53. DOI: 10.1016/j. ahj. 2008.01.009.

38. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2016; 10: CD002042. DOI: 10.1002/14651858. CD002042. pub4.

39. Ruifrok WP, Lipsic E, de Boer RA, et al. Erythropoiesis stimulation in acute ischemic syndromes. Heart Fail Clin 2010; 6: 313–21. DOI: 10.1016/j. hfc. 2009.12.002.

40. Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis from the ZEUS Trial. JACC Cardiovasc Interv 2016; 9: 426–36. DOI: 10.1016/j. jcin. 2015.11.015.

УДК 616.155.392–006.446–036.12: [616.98:578.834] –039.36 Клинический случай

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОВТОРНОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.А. Романова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Т.Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***М.А. Кутина*** *– ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина, Саратов», заведующая терапевтическим отделением;* ***Т.В. Хайбекова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С.С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA INDUCED BY REPEATED CORONAVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE)

N.A. Romanova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***T.E. Lipatova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***M.A. Kutina*** *— Clinical Hospital "RZD-Medicine, Saratov", Head of the Therapeutic Department;* ***T.V. Khaybekova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD.* ***S.S. Parshina*** *– Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Романова Н.А. Липатова Т.Е. Кутина М.А., Хайбекова Т.В., Паршина С.С. **Хронический лимфолейкоз, индуцированный повторной коронавирусной инфекцией (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 566–568.**

Представлен клинический случай (с данными обследования и лечения) хронического В-лимфолейкоза, выявленного у пациентки с артериальной гипертензией и возникшего на фоне неоднократно перенесенной новой коронавирусной инфекции. Сделан вывод о необходимости проведения более тщательного контроля за общим анализом крови и состоянием лимфоузлов у лиц с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: хронический В-лимфолейкоз, новая коронавирусная инфекция, лимфоузлы, артериальная гипертензия.

Romanova NA, Lipatova TE, Kutina MA, Khaybekova TV, Parshina SS. **Chronic lymphocytic leukemia induced by repeated coronavirus infection (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 566–568.**

The article presents a clinical case (with examination and treatment data) of chronic B-lymphocytic leukemia, detected in arterial hypertension patient, and induced by multiple new coronavirus infection. It is concluded that it is necessary to conduct more careful monitoring of the general blood test and the state of the lymph nodes in persons with coronavirus infection.

Key words: chronic B-lymphocytic leukemia, new coronavirus infection, lymph nodes, arterial hypertension.

Введение. В течение более полутора лет в мире регистрируется пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На основании проведенных исследований выделяют следующие клинические и морфологические маски COVID-19: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбоэмболическую (при тромбоэмболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатическую (с системной микроангиопатией), кожную [1]. Кроме того, по данным статистики, при коронавирусе обнаруживаются изменения в общем анализе крови. Так, у 83% пациентов выявляется лимфопения, у некоторых же пациентов регистрируется лимфоцитоз, который проходит самостоятельно, однако требует обследования для установления точной причины его появления [2]. Имеются сообщения о диагностике новой коронавирусной инфекции у больных хроническим лимфолейкозом [3–5]. Случая, подобного представленному, мы не нашли в доступной литературе.

Цель: обратить внимание лечащих врачей на возможность снижения иммунитета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что может повлечь за собой возникновение (активацию) заболеваний, при которых нарушается иммунная система, в частности заболеваний кроветворной системы, таких как хронический В-лимфолейкоз, выявленный у нашей больной.

Получено согласие на публикацию данных из истории болезни.

Описание клинического случая. Больная Р. 63 лет поступила в терапевтическое отделение (март 2021 г.) с жалобами на головную боль, повышение артериального давления (АД) до 200 и 120 мм рт. ст., сердцебиение, одышку смешанного характера при минимальной нагрузке, отеки нижних конечностей, общую слабость. Из анамнеза выяснено, что АД повышается в течение 33 лет («комфортное» АД 135 и 90 мм рт. ст.), отеки ног и одышка (при подъеме на 2-й этаж) в течение 23 лет, усиление одышки последние 7 месяцев (с июля 2020 г.), с этого же времени отмечает перебои в работе сердца. Перенесла холецистэктомию в возрасте 51 года, операцию по поводу узлового зоба щитовидной железы (в 52 года), принимает L-тироксин 75 мкг/сут; страдает язвенной болезнью желудка в течение 11 лет (в настоящее время ремиссия), хроническим панкреатитом. Наблюдается терапевтом по месту жительства, получает лечение гипотензивными, мочегонными препаратами, сердечными гликозидами. Семь месяцев назад (июль 2020 г.) перенесла новую коронавирусную инфекцию среднетяжелого течения, подтвержденную положительным ПЦР-тестом, осложненную двусто-

Ответственный автор — Липатова Татьяна Евгеньевна
Тел.: +7 (903) 3280128
E-mail: lipatova.t@inbox.ru

ронней полисегментарной пневмонией; лечилась в стационаре, выписана с улучшением; при выписке: пневмония рентгенологически разрешилась. При выписке обращало на себя внимание наличие в общем анализе крови выраженного лейкоцитоза с лимфоцитозом, даны рекомендации повторить общий анализ крови через 3–5 дней и провести консультацию гематолога в амбулаторных условиях, что не было сделано (пациентка уехала на дачу, к врачам не обращалась).

Спустя 2,5 месяца (октябрь 2020 г.) у больной появились кашель, одышка при физической нагрузке. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости (ОГП) выявлены участки уплотнения легочной ткани в виде «матового стекла» с нечеткими неровными контурами с участками консолидации легочной паренхимы, легочный рисунок усилен и сгущен за счет пневмосклеротического компонента, что, по заключению врача кабинета КТ, может соответствовать пневмонии вирусной этиологии, в т.ч. COVID, среднетяжелой степени, КТ-2 (45% паренхимы легких). Помимо этого, обнаружена медиастинальная лимфаденопатия (паратрахеальные лимфоузлы до 11 мм в поперечнике, бифуркационные до 19 мм, аортопульмонального окна до 13 мм, парааортальные до 10 мм). Пациентка вновь госпитализирована с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован, средней степени тяжести. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I степени».

За время пребывания в инфекционном отделении у больной развилось нарушение сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий, которое не купировалось антиаритмическими препаратами. С целью урежения сердечного ритма назначены сердечные гликозиды. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось, при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки отмечена положительная динамика − «повышение пневматизации легочной ткани с обеих сторон за счет уменьшения интенсивности и объема инфильтративных изменений в патологически измененных сегментах, легочный рисунок диффузно усилен»; при выписке в общем анализе крови лейкоцитов 7,8х10^9/л, нейтрофилов 63%, лимфоцитов 31%, моноцитов 6%, СОЭ 5 мм/ч.

В феврале 2021 г. пациентка отметила повышение температуры до 38ºС, вызван врач из поликлиники. Выявлен положительный ПЦР-тест на COVID-19, пневмония не обнаружена. Лечилась амбулаторно. В анализах крови (в ноябре 2020 г. и феврале 2021 г.) выявлялись антитела SARS-CoV-2 M и G. В связи с ухудшением самочувствия (повышение АД, появление отеков на нижних конечностях, усиление одышки при незначительной физической нагрузке, учащение сердцебиения), которое связала с перенесенной инфекцией, госпитализирована в терапевтическое отделение при наличии отрицательного ПЦР-теста. При поступлении состояние средней тяжести, питания избыточного, индекс массы тела 49 кг/м^2.

В общем анализе крови выявлены лейкоцитоз с лимфоцитозом, увеличение СОЭ: эритроцитов 4,74х10^{12}/л, гемоглобин 143 г/л, цветовой показатель 0,88; тромбоцитов 289,0х10^9/л, лейкоцитов 18,4х10^9/л, эозинофилов 3%, нейтрофилов 39%, лимфоцитов 52%, моноцитов 6%, СОЭ 32 мм/ч.

Общий анализ крови в динамике: эритроцитов 5,0х10^{12}/л, гемоглобин 153 г/л, цветовой показатель 0,87; тромбоцитов 274,0х10^9/л, лейкоцитов 17,3х10^9/л, эозинофилов 1%, нейтрофилов 31%, лимфоцитов 64%, моноцитов 4%, СОЭ 13 мм/ч.

Общий анализ мочи: мутная, желтая, соли − аморфные ураты, значительное количество, pH 5,0, удельный вес 1030, белка нет, лейкоцитов 20–25 в п/зр.

Биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза 19,0 ед./л, аланинаминотрансфераза 18,5 ед./л; С-реактивный белок 21,28 мг/л; креатинин 96,0 мкмоль/л; глюкоза сыворотки крови 4,5 ммоль/л; калий 4,08 ммоль/л; натрий 139,1 ммоль/л; протеины 72,7 г/л; альбумины 45,0 г/л; креатинфосфокиназа (КФК) 236,5 ед./л; МВ-фракции КФК 56,2 ед./л; лактатдегидрогиназа 236,5 ед./л; щелочная фосфатаза 326,0 ед./л; гамма-глютамилтранспептидаза 65,5 ед./л; билирубин общий 20,8 мкмоль/л; билирубин прямой 3,0 мкмоль/л; холестерин общий 4,4 ммоль/л; триглицериды 1,52 ммоль/л. Исследование гормонального профиля: прокальцитонин — 0,002 нг/мл; тиреотропный гормон 0,7 ме/л, Т4 63,0 нмоль/л, АТ к ТПО 4 ед./л.

Скорость клубочковой фильтрации составила 57 мл/мин/1,73 м^2.

На ЭКГ: фибрилляция предсердий (ФП) с числом желудочковых сокращений (ЧЖС) в среднем 82 удара (уд.) в 1 минуту, единичная желудочковая экстрасистола.

Суточное мониторирование ЭКГ: регистрировалась постоянная форма ФП с ЧЖС в среднем 94 уд. в 1 минуту; днем 103 уд. в 1 минуту (от 54 уд. в 1 мин в покое до 163 уд. в 1 мин при бытовой физической нагрузке), ночью 81 уд. в 1 минуту (от 57 до 128 уд. в 1 мин). Эктопическая активность желудочков выше нормы все время исследования: всего выявлено 3083 одиночных полиморфных экстрасистол (двух морфологических типов с преобладанием одного) до 240 в 1 час, 48 парных моно- и полиморфных экстрасистол 4b-градации. Обнаружено 3 паузы RR длительностью до 2156 мс. На фоне ФП достоверно выявить ишемические смещения сегмента ST невозможно. В течение суток наблюдалось удлинение корригированного QT-интервала в течение 15% времени.

Эхокардиография: выявлены признаки атеросклеротического поражения аорты и фиброзных структур сердца без значимого нарушения функции клапанов, небольшая дилатация левого предсердия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) небольшой степени, диастолическая дисфункция миокарда по псевдонормальному типу. Фракция выброса ЛЖ 65%. Признаки сердечной декомпенсации в покое отсутствуют.

Дуплексное сканирование общих сонных артерий: патологии не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: состояние после операции.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь удален, холедох не расширен; диффузные изменения печени, поджелудочной железы; нефроптоз справа, рубцовая деформация левой почки на границе верхнего и среднего сегментов, уплотнение синусов почек, конкременты не выявлены. Селезенка не увеличена.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: признаки тромбоза магистральных вен отсутствуют.

КТ ОГП: признаки хронического бронхита. Единичная эмфизематозная булла и кальцинат верхней доли правого легкого. Петрификаты корня левого легкого. По сравнению с исследованием от октября 2020 г. отмечена положительная динамика в виде исчезновения инфильтрации легочной ткани и уменьшения размеров лимфоузлов средостения.

УЗИ лимфоузлов: шейные лимфоузлы не увеличены, не изменены, размерами справа до 0,9х0,4 см,

слева 0,8х0,4 см с ровными четкими контурами и выраженной кортикомедулярной дифференцировкой, с типичным кровотоком у ворот; подмышечные лимфоузлы размерами справа до 1,5х0,7 см, слева 1,8х0,7 см повышенной эхогенности по типу жировой дистрофии; паховые лимфоузлы размерами справа до 1,5х0,6 см, слева 1,7х0,7 см повышенной эхогенности по типу жировой дистрофии.

Выставлен диагноз: «1) ИБС: аритмический вариант. Артериальная гипертензия III стадии, риск 4; 2) реконвалесцент новой коронавирусной инфекции от февраля 2021 г.».

Сопутствующий диагноз: «Ожирение III степени. Послеоперационный гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз. Холецистэктомия в 2009 г. Нефроптоз справа. Рубцовая деформация левой почки. Осложнение: ХСН II А (III ФК). Гипертонический криз. Постоянная мерцательная аритмия, нормосистолическая форма, EHRA II. Частая одиночная желудочковая экстрасистолия».

Проводилось лечение следующими препаратами: гипотензивными (лозартан, бисопролол); улучшающими обменные процессы в миокарде (калий-магниевая смесь, кардионат); гиполипидемическими (аторвастатин); антиальдостероновыми (спиронолактон); диуретиками (торасемид); сердечными гликозидами (дигоксин); антиагрегантами (ривароксабан).

Учитывая длительное стойкое повышение уровня лейкоцитов, лимфоцитов, лимфоаденопатию, рецидивирующую новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, проведена консультация гематолога поликлиники для исключения лимфопролиферативного заболевания. Предварительный диагноз: «Лимфопролиферативное заболевание. Хронический лимфолейкоз?». Рекомендована консультация в клинике гематологии.

Выписана под наблюдение участкового врача в связи с улучшением состояния по терапевтическому статусу. В клинике гематологии установлен диагноз: «В-хронический лимфолейкоз, впервые выявленный». Здесь наблюдается по настоящее время.

Обсуждение клинического случая. Особенности течения заболевания в данном случае: трижды (по анамнезу) перенесенная (персистирующая?) коронавирусная инфекция в связи с наличием сниженного иммунитета (выявлен В-хронический лимфолейкоз [3]); возникновение нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, экстрасистолия), что не исключает поражение сердечной мышцы коронавирусной инфекцией [1].

Заключение. Необходим более тщательный контроль за общим анализом крови и состоянием лимфоузлов у лиц с перенесенной коронавирусной инфекцией, особенно повторной, во избежание несвоевременной диагностики гематологического заболевания в связи со снижением иммунной защиты у указанной группы пациентов.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Interim methodological recommendations: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Version 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru. Russian (Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Версия 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru).

2. The effect of Covid on immunity/Euromed Clinic. URL: https://euromed.ru/news/vliyanie-kovida-na-immunitet/… Russian (Влияние ковида на иммунитет/Евромед клиника. URL: https://euromed.ru/news/vliyanie-kovida-na-immunitet/…).

3. Xiang-Hong J, Kenneth IZ, Ke-Hua P, et al. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. J Lancet Haematol 2020; 7: e351–2.

4. Baryakh EA, Kochneva OL, Misyurina EN, et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital №52. Journal of Modern Oncology 2020; 22 (2): 74–8. Russian (Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н. и др. Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы №52. Современная онкология 2020; 22 (2): 74–8. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200207).

5. Poddubnaya IV, Tumian GS, Trofimova OP, et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. Journal of Modern Oncology 2020; 22 (3): 45–58. Russian (Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Современная онкология 2020; 22 (3): 45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152).

УДК 616.12–007.2–053.1:616.126-002-022-06:616.411–002.3] -07–08 (045) Клинический случай

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, РАЗВИВШИЙСЯ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА И ОСЛОЖНЕННЫЙ БЕССИМПТОМНЫМ АБСЦЕССОМ СЕЛЕЗЕНКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.А. Романова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Т.В. Поварова*** *— ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина, Саратов», заведующая кардиологическим отделением;* ***Т.В. Хайбекова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С.С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

INFECTIOUS ENDOCARDITIS WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND COMPLICATED BY ASYMPTOMATIC SPLEEN ABSCESS (CLINICAL CASE)

N.A. Romanova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***T.V. Povarova*** *— Clinical Hospital "RZD-Medicine, Saratov", Head of the Cardiology Department;* ***T.V. Khaybekova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD,* ***S.S. Parshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Романова Н. А. Поварова Т. В., Хайбекова Т. В., Паршина С. С. **Инфекционный эндокардит, развившийся на фоне врожденного порока сердца и осложненный бессимптомным абсцессом селезенки (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 568–571.**

Цель: представить клинический случай, демонстрирующий особенности в течении инфекционного эндокардита у больного с врожденным пороком сердца в связи с развитием бессимптомного осложнения — абсцесса селезенки. Кроме того, обратить внимание врачей на необходимость проявлять настороженность в связи с возможностью развития ИЭ у пациентов с врожденными пороками сердца при повышении температуры тела и появлении «признаков острого респираторного заболевания».

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, абсцесс селезенки, врожденный порок сердца.

Romanova NA, Povarova TV, Khaybekova TV, Parshina SS. **Infectious endocarditis with congenital heart disease and complicated by asymptomatic spleen abscess (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 568–571.**

Purpose: to present a clinical case demonstrating the features during infectious endocarditis in a patient with congenital heart disease due to the development of an asymptomatic complication — the spleen abscess. In addition, to draw the attention of doctors to the need to be alert in connection with the possibility of developing infectious endocarditis in congenital heart disease patients with an increase in body temperature and the onset of “signs of acute respiratory disease”.

Key words: infectious endocarditis, spleen abscess, congenital heart disease.

Введение. Абсцесс селезенки при инфекционном эндокардите (ИЭ) (что, в частности, выявлено у нашего пациента) является достаточно редким осложнением. По данным различных авторов [1–4], частота абсцессов селезенки у лиц с ИЭ колеблется от 1% [1], 1,7–1,9% [2,3] до 2,3% [4]. В большинстве случаев абсцессы селезенки протекали со стертой клинической картиной, выявлялись с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ). В одном из наблюдений [5] по данным УЗИ и КТ абсцессы селезенки были диагностированы у 8 из 11 человек с ИЭ.

Цель: привлечь внимание врачей к пациентам с выявленным врожденным пороком сердца, напомнить о необходимости наблюдения за ними в динамике, проявить настороженность при повышении температуры тела и появлении признаков острого респираторного заболевания в связи с возможностью развития ИЭ у указанных пациентов.

Согласие на публикацию данных из истории болезни получено.

Описание клинического случая. Больной З., 32 лет, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сердцебиение, общую слабость, одышку, повышение температуры тела до 37,2ºС в течение 1 месяца. Из анамнеза установлено, что АД повышается в течение 10 лет (с 22 лет) до 160 и 100 мм рт. ст., «рабочим» давлением считает уровень 130 и 70 мм рт. ст. Гипертензия стрессо- и метеозависимая; принимает эналаприл. В возрасте 16 лет при прохождении медицинской комиссии у пациента выявлены миксоматоз аортального клапана с аортально-митральной регургитацией, хронический гепатит неясной этиологии. Обследовался в ЦРБ по месту жительства, затем консультирован в кардиоцентре, диагноза не помнит. В последующем физические нагрузки переносил удовлетворительно, работал грузчиком. В поликлинике не наблюдался. Два месяца тому назад после перенесенного переохлаждения повысилась температура до 38,0º; к врачам не обращался, в течение двух недель лечился самостоятельно жаропонижающими препаратами без особого эффекта, принимал антибактериальные препараты (какие − не помнит), на этом фоне температура нормализовалась. Затем вновь отмечались ежедневные подъемы температуры до 37,2–38,0º С. Спустя 1 месяц от начала заболевания обратился в районную больницу по месту жительства, где при обследовании установлен диагноз инфекционного эндокардита, подтвержденный данными ЭхоКГ-исследования; кроме того, при посеве крови выявлена синегнойная палочка. В течение следующего месяца, несмотря на проводимую терапию, пациент отмечал повышение температуры до субфебрильных цифр. Обратился самостоятельно в ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина, Саратов». При поступлении обращено внимание на наличие систолического и диастолического шумов на верхушке сердца, в точке Боткина, на аорте, увеличение печени на 10 см из-под реберной дуги; селезенка не пальпировалась.

В общем анализе крови в день поступления выявлены анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ: эритроцитов $3{,}69 \times 10^{12}$/л, гемоглобин 103 г/л, цветовой показатель 0,86; тромбоцитов $222{,}0 \times 10^{9}$/л, лейкоцитов $9{,}7 \times 10^{9}$/л, нейтрофилов 77%, лимфоцитов 13%, моноцитов 10%, СОЭ 54 мм/ч. Спустя 7 дней на фоне проводимой терапии в общем анализе крови остаются анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; отмечено снижение СОЭ: эритроцитов $3{,}6 \times 10^{12}$/л, гемоглобин 102 г/л, цветовой показатель 0,85; тромбоцитов $228{,}0 \times 10^{9}$/л, лейкоцитов $8{,}7 \times 10^{9}$/л, нейтрофилов 71%, лимфоцитов 20%, моноцитов 9%, СОЭ 25 мм/ч.

Биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза 11,6 ед./л, аланинаминотрансфераза 18,7 ед./л; С-реактивный белок 28,8 мг/л (умеренное повышение); креатинфосфокиназа (КФК) 44,2 ед./л; МВ-фракции КФК 14,6 ед./л; щелочная фосфатаза 176,0 ед./л; гамма-глютамилтранспептидаза 90,0 ед./л; билирубин общий 12,1 мкмоль/л; глюкоза сыворотки крови 6,21 ммоль/л; креатинин 117,0 мкмоль/л; калий 4,6 ммоль/л; натрий 146,1 ммоль/л; протеины 77,7 г/л; альбумины 43,4 г/л; холестерин (ХЛ) общий 5,31 ммоль/л; триглицериды 0,53 ммоль/л; ХЛ ЛПВП 1,66 ммоль/л (незначительное повышение); ХЛ ЛПНП 3,41 ммоль/л (незначительное повышение); индекс атерогенности 2,19. Исследование гормонального профиля: прокальцитонин 0,002 нг/мл. Коагулограмма: МНО 1,11 ед.; АЧТВ-тест 29,0 с; тромбиновое время 13,5 с; фибриноген 3,91 г/л (незначительное повышение); протромбиновый индекс 90,9%. Д-димер-тест отрицательный. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) $5{,}0 \times 10^{-2}$ г/л. XII-а фибринолиз 6,0 мин.

Диагностика вирусных заболеваний: гепатит В − HBS-антиген не найден; гепатит С − анти-HCV не найдены; антитела и антигены к ВИЧ не найдены.

Ответственный автор — Романова Нина Аркадьевна
Тел.: +7 (903) 3280128
E-mail: lipatova.t@inbox.ru

Посев на микрофлору отделяемого из носа: нормальная микрофлора носа. Посев на микрофлору отделяемого с миндалин (зева): выделен Streptococcus spp. viridans (массивный рост). Посев мочи: бактериурия не обнаружена. Посев крови на стерильность (гемокультура): посев роста не дал. Посев крови на тифопаратифозную группу: бактерии тифопаратифозной группы не обнаружены.

Общий анализ мочи: прозрачная, светло-желтая, pH 5,5, удельный вес 1015, белка нет, лейкоцитов 1–2 в п/зр.

На ЭКГ синусовый ритм, очаговых изменений нет.

При допплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) в день поступления при исследовании корня аорты выявлена патологическая морфология аортального клапана — двухполулунный клапан. На створках определяются мобильные, повышенной эхоплотности, округлой формы эхоструктуры среднего размера (до 8 мм) − вегетации. Аортальная регургитация выраженной степени (IV), занимает практически полностью диаметр выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), vena contracta 20–25 мм. Признаков аортального стеноза не выявлено. На створках митрального клапана со стороны левого предсердия (ЛП) также определяются мобильные, повышенной эхоплотности, округлой формы эхоструктуры крупного размера (до 11,0х0,9 мм) − вегетации. На передней створке со стороны полости ЛЖ прилежат эхоструктуры размером около 13,0х0,7 мм. Определяется небольшое ограничение подвижности передней створки из-за падающей на нее струи аортальной регургитации — небольшой функциональный митральный стеноз. Митральная регургитация умеренная (III степени), vena contracta 5–6 мм. Выраженная дилатация полости ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) полости 7,8–8,0 см/145 мл/м^2 (при норме не более 75 мл/м^2); конечно-систолический размер (КСР) полости 5,0 см. Размеры других полостей сердца соответствуют площади поверхности тела. Гипертрофия ЛЖ эксцентрическая (в том числе за счет увеличения полости), толщина стенок 0,9–1,1/1,6 см. Масса миокарда ЛЖ около 359 г. Индекс массы миокарда ЛЖ 180 г/м^2 (норма до 115 г/м^2). Относительная толщина стенок ЛЖ снижена (0,24). Глобальная и региональная сократимость ЛЖ соответствуют норме, фракция выброса (ФВ) 60–62 %. Диастолическая функция миокарда ЛЖ не оценивалась из-за нарушения функции митрального клапана. При исследовании ствола легочной артерии (ЛА) патологии не выявлено. Признаки сердечной декомпенсации отсутствуют. Систолическое давление в ЛА составляет 35 мм рт. ст. (TR 30 мм рт. ст.) при норме не более 36 мм рт. ст. Нижняя полая вена (НПВ) имеет нормальные диаметр и респираторные вариации. Перикард без особенностей. Таким образом, у пациента обнаружен врожденный порок сердца − бикуспидальный аортальный клапан; ЭхоКГ-признаки ИЭ с поражением аортального и митрального клапанов: недостаточность аортального клапана тяжелой степени (вероятна деструкция полулуний клапана); умеренная недостаточность митрального клапана и функциональный митральный стеноз небольшой степени; ЭхоКГ-признаки выраженной дилатации полости и эксцентрической гипертрофии стенок ЛЖ.

Выставлен диагноз: «Врожденный порок сердца: бикуспидальный аортальный клапан. Острый инфекционный эндокардит с поражением митрального и аортального клапанов. Артериальная гипертензия II стадии, риск 3 (высокий)».

Сопутствующий диагноз: «Хронический гепатит неясной этиологии. Осложнение: ХСН I стадии, ФК II».

В течение пребывания в кардиологическом отделении пациент получал следующее лечение: антибактериальные (рифампицин перорально, цефтазидим, левофлоксацин, амикацин парентерально), противогрибковые (флуконазол) препараты; гипотензивные (моноприл, конкор), антиальдостероновые (верошпирон) средства; диуретики (фуросемид); препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде (калий-магниевая смесь, кардионат). На фоне проводимой терапии у больного оставалась общая слабость, субфебрильная температура тела.

УЗИ органов брюшной полости, проведенное на 4-й день пребывания, выявило увеличение печени за счет правой доли, диффузные изменения поджелудочной железы, очаговое образование в селезенке по типу абсцесса.

КТ органов брюшной полости подтвердило наличие очагового образования в селезенке (нагноившаяся киста? абсцесс селезенки?).

На 7-й день пребывания в кардиологическом отделении пациент консультирован в кардиохирургическом центре (КХЦ); запланирована госпитализация в КХЦ с целью протезирования аортального клапана, которую пришлось отсрочить в связи с тем, что при диагностической пункции селезенки получено гнойное содержимое. Больной после 7-дневного пребывания в кардиологическом отделении переведен в отделение гнойной хирургии для спленэктомии, которая была успешно проведена.

При ДЭхоКГ спустя 20 дней от момента поступления в хирургическое отделение определяется организация ранее описанных вегетаций на аортальном и митральном клапанах (более четкие их контуры). Отмечается признак деструкции задней створки митрального клапана: струя регургитации выраженная, эксцентрично расположена (вдоль передней стенки ЛП) с признаками рециркуляции потока. Признаков митрального стеноза не выявлено. Сохраняется аортальная регургитация выраженной степени (IV), занимает практически полностью диаметр выносящего тракта ЛЖ. Выявляется отрицательная динамика размера полости ЛЖ, увеличение его сферичности, глобальной сократимости миокарда. КДР полости ЛЖ 8,3 см/185 мл/м^2 (при норме не более 75 мл/м^2). КСР полости ЛЖ 5,9 см. Индекс сферичности ЛЖ 0,7. Глобальная сократимость ЛЖ незначительно снижена, ФВ 50–54 %. Увеличение полости правого желудочка: переднезадний размер 3,2 см. Систолическое давление в ЛА составляет 37 мм рт. ст. (TR 32 мм рт. ст.) при норме не более 36 мм рт. ст. НПВ имеет нормальные диаметр (1,9 см) и респираторные вариации. Перикард без особенностей.

На 21-й день пребывания в отделении гнойной хирургии пациент выписан для дальнейшего лечения у кардиохирургов.

Обсуждение клинического случая. В данном случае можно отметить следующие особенности течения заболевания:

1) врожденный порок сердца − бикуспидальный аортальный клапан −длительное время (16 лет) протекал бессимптомно до того момента, пока пациент не перенес неуточненную инфекцию после переохлаждения, что явилось пусковым механизмом развития ИЭ;

2) при посеве крови в начале заболевания выделена синегнойная палочка, встречающаяся как возбудитель ИЭ нечасто;

3) выявлено поражение двух клапанов: аортального и митрального;

4) течение заболевания осложнилось достаточно редким осложнением − формированием абсцесса селезенки. Последний протекал со стертой клинической картиной, был выявлен по данным УЗИ и КТ.

Заключение. У лиц с врожденными пороками сердца после перенесенной инфекции существует возможность возникновения ИЭ с последующим поражением клапанного аппарата сердца и развитием осложнений в течении заболевания. Все это требует тщательного динамического (клинического и ДЭхоКГ) амбулаторного наблюдения за указанной группой пациентов, о чем необходимо напомнить врачам поликлиник.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Sidorenko LS. Spleen changes in infectious endocarditis (according to ultrasound diagnostics): PhD abstract. Moscow, 2007; 24 p. Russian (Сидоренко Л.С. Изменения селезенки при инфекционном эндокардите (по данным ультразвуковой диагностики): автореф. дис…. канд. мед. наук. М., 2007; 24 с.).

2. Vavilov PA, Zaitseva RS. Mitral-aortic prosthetics in infectious endocarditis. Cardiovascular Diseases 2008; 6: 45. Russian (Вавилов П.А., Зайцева Р.С. Митрально-аортальное протезирование при инфекционном эндокардите. Сердечно-сосудистые заболевания 2008; 6: 45).

3. Shevchenko YuL, Berezovets IG, Popov LV, et al. Infective endocarditis of the valvular prosthesis: Retrospective analysis of surgical treatment. Cardiovascular Diseases 2008; 6: 59. Russian (Шевченко Ю.Л., Березовец И.Г., Попов Л.В. и др. Инфекционный эндокардит клапанного протеза: ретроспективный анализ хирургического лечения. Сердечно-сосудистые заболевания 2008; 6: 59).

4. Tyurin VP, Sidorenko LS, Ryabov AL, et al. Spleen abscesses in infectious endocarditis. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center 2011; 6 (2): 28–32. Russian (Тюрин В.П., Сидоренко Л.С., Рябов А.Л. и др. Абсцессы селезенки при инфекционном эндокардите. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 6 (2): 28–32).

5. Shestakova AV, Kadyraliev BK, Litvinov VV. Clinical-morphological assessment of the spleen state in infectious endocarditis. Medical Almanac 2017; 48 (3): 93–5. Russian (Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Литвинов В.В. Клинико-морфологическая оценка состояния селезенки при инфекционном эндокардите. Медицинский альманах 2017; 48 (3): 93–5).

УДК 616.127–002: [616.98:578.834.1] –07 Обзор

МИОКАРДИТ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР)

В.А. Сергеева *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***Т.Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

COVID-19 ASSOCIATED MYOCARDITIS: MECHANISMS OF PATHOGENESIS, PROBLEMS OF DIAGNOSTICS (REVIEW)

V.A. Sergeeva *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***T.E. Lipatova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Сергеева В.А., Липатова Т.Е. **Миокардит при инфекции COVID-19: патогенетические механизмы, сложности диагностики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 571–577.**

В обзоре обобщена актуальная информация по воспалительному миокардиальному повреждению при инфекции COVID-19. В качестве литературных источников использованы наиболее актуальные работы 2020–2021 гг., а также более ранние источники, содержащие фундаментальные сведения соответствующей тематики; наиболее значимая информация по обсуждаемой проблеме приведена в статье (всего 50 работ). Использованы запросы: «миокардит», «миокардиальное повреждение», «COVID-19» — в поисковых системах PubMed/MedLine, eLibrary. Анализ актуальной международной литературы продемонстрировал убедительные доказательства возможного развития миокардита в рамках новой коронавирусной инфекции. Значительные сложности представляет гистологическая верификация миокардиального повреждения, ассоциированного с COVID-19, так как в условиях тяжелого течения инфекции выполнение эндомиокардиальной биопсии не всегда возможно. В связи с этим статистические данные не отражают полной информации о распространенности миокардитов, ассоциированных с COVID-19. Не окончательно прояснены все механизмы патогенеза воспалительного повреждения миокарда. Для улучшения прогноза пациентов с миокардитом при инфекции COVID-19 требуется дальнейшее изучение проблемы и выработка унифицированных подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, миокардиальное повреждение, сердечно-сосудистая система.

Sergeeva VA, Lipatova TE. **COVID-19 associated myocarditis: mechanisms of pathogenesis, problems of diagnostics (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 571–577.**

The review summarizes actual information on inflammatory myocardial injury in COVID-19. The most update works from 2020–2021 were used as the literature sources, as well as earlier research containing fundamental information on the relevant topic. The substantial information is reflected in the review. Used queries: myocarditis, myocardial injury, COVID-19 — in the search engines PubMed/MedLine, eLibrary. The analysis of current international literature has demonstrated convincing evidence of the possible development of myocarditis in case of new coronavirus infection. The histological verification of myocardial injury associated with COVID-19 presents significant difficulties, since in

conditions of a severe course of infection; it is not always possible to perform endomyocardial biopsy. In this regard, the statistics do not reflect complete information on the prevalence of COVID-19 associated myocarditis. All mechanisms of the pathogenesis of inflammatory myocardial injury have not been completely clarified. Due to the ambiguity of the prognosis of patients with COVID-19 associated myocarditis, further study of the problem is required.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, myocardial injury, cardiovascular system.

Введение. Миокардит — воспалительное заболевание сердца, вызываемое преимущественно вирусами [1, 2]. В актуальных европейских и российских рекомендациях острый миокардит характеризуется развертыванием клинической картины до постановки диагноза в срок до одного месяца. При развитии на фоне воспаления миокарда дисфункции сердца в виде дилатационной кардиомиопатии или фиброза без сохранения воспаления заболевание трактуется как воспалительная кардиомиопатия [3, 4]. Взаимодействие вирусов с кардиомиоцитами при этом до конца не прояснено. Известно о как прямом повреждающем действии вирусов на клетки миокарда, так и иммуноопосредованном. Кардиотропность вирусов подтверждается их возможностью проникать в клетки миокарда и вызывать воспаление. Для идентификации внутриклеточной локализации вируса используют гистологическую верификацию биоптата с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, при котором выявляют присутствие вирусного генома и определяют клинический порог, позволяющий дифференцировать и активную вирусную инфекцию, и латентную. Не все вирусы обладают способностью к прямому повреждению кардиомиоцитов. Интерес с этой точки зрения представляет вирус SARS-CoV-2, являющийся причиной сегодняшней пандемии.

Целью настоящей работы является обобщение актуальной информации по воспалительному миокардиальному повреждению при инфекции COVID-19.

Для написания обзора использованы запросы: «миокардит», «миокардиальное повреждение», «COVID-19» — в поисковых системах PubMed/MedLine, eLibrary. Проанализированы результаты международных научных публикаций по представленной тематике, содержащие актуальные сведения по интересующей проблеме. Обработано более 450 различных литературных источников, содержащих информацию по воспалительному миокардиальному поражению при инфекции COVID-19. Наиболее информационно значимые 50 источников, включающие сведения за 2020–2021 гг., приводятся в данном обзоре.

Вероятные патогенетические механизмы развития миокардиального повреждения при COVID-19. В настоящее время в литературе встречается по крайне мере шесть патогенетических механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы в рамках инфекции COVID-19:

1. Прямое повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 связывают с проникновением в кардиомиоциты через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) рецептора, что приводит к развитию вероятного миокардита [5].

2. Формирование патологического системного воспалительного ответа, называемого еще «цитокиновым штормом», при котором отмечается гиперпродукция цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др., что приводит к развитию повреждения ткани миокарда и полиорганной недостаточности [6, 7].

3. Поражение микроциркуляторного русла, ведущую роль в котором играет прямое повреждающее действие вируса на клетки эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции [8].

4. Метаболический дисбаланс потребности миокарда в кислороде и его доставки вследствие гипоксемии на фоне повреждения легочной ткани [8].

5. Развитие протромботического состояния на фоне системного воспалительного процесса, клиническими проявлениями которого являются тромбоэмболия системы легочных артерий (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен (ТГВ), ишемический инсульт, острый коронарный синдром (ОКС) [9].

6. Нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), связанное со снижением экспрессии рецепторов АПФ-2 при высокой вирусной нагрузке SARS-CoV-2, и повышение концентрации ангиотензина-2, реализующего свои системные эффекты (активация симпатоадреналовой системы, повышение артериального давления, увеличение кислородной потребности миокарда, вазоконстрикция, развитие фиброза, активация ряда воспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза) [10].

Электролитный дисбаланс, преимущественно гипокалиемия, у пациентов с коронавирусной инфекцией развивается под воздействием целого ряда перечисленных патогенетических механизмов (гипоксемия, гипертермия, гиперкатехоламинемия, ишемия) и способствует развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих [11]. Особенно тяжелая ситуация наблюдается у коморбидных и пожилых пациентов, у которых могут быть дополнительные факторы риска развития нарушения сердечного ритма [8, 12]. В свете негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в литературе широко обсуждается вопрос о кардиотоксичности ряда медикаментозных препаратов, использующихся в лечении инфекции COVID-19 (антивирусные, антимикробные и противомалярийные препараты, кортикостероиды и др.) [13, 14].

Среди представленных патогенетических механизмов, оказывающих влияние на вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, для развития непосредственно миокардиального воспаления наибольшее значение придается прямому повреждающему действию вируса SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, т. е. его кардиотропности и системному воспалительному ответу — «цитокиновому шторму», развитие которого определяет тяжесть состояния пациентов и обусловливает полиорганные поражения (рисунок).

Представители семейства бета-коронавирусов SARS-CoV, ставшего причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в Китае в 2002 г., и MERS-CoV, который был идентифицирован как причина респираторного синдрома Среднего Востока в 2012 г., продемонстрировали кардиотропность [15, 16]. Близкое родство вируса SARS-CoV-2, вызывающего новую коронавирусную инфекцию, с этими вирусами позволило высказать гипотезу о наличии у него тех же свойств. Однако в ряде за-

Ответственный автор — Сергеева Виктория Алексеевна
Тел.: +7 (937) 8007081
E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Вероятные механизмы развития миокардита при инфекции COVID-19 (красные стрелки отражают основные механизмы, синие пунктирные — дополнительные негативные воздействия на состояние миокарда; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система)

рубежных клинических наблюдений подвергается сомнению тот факт, что вирус SARS-CoV-2 обладает прямым повреждающим действием на кардиомиоциты и способен вызывать миокардит. Так, по результатам исследования гистологического материала, полученного в ходе эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) прижизненно и аутопсии у пациентов, умерших от COVID-19, в большинстве случаев удалось установить наличие лимфоцитарной инфильтрации, фокального некроза и интерстициального отека; было выявлено присутствие вирусных частиц в тканевых макрофагах, но непосредственно в кардиомиоцитах они обнаружены не были [17, 18]. Предположительно, выявление вирусных частиц в макрофагах можно объяснить фазой виремии или миграцией зараженных альвеолярных макрофагов за пределы легочной ткани [17–20].

Публикации отечественных авторов не многочисленны, однако, судя по последним данным, исследователям удалось обнаружить геном вируса SARS-CoV-2 внутриклеточно в ходе аутопсии при исследовании ткани миокарда умерших от инфекции COVID-19 с клиническим диагнозом «миокардит». Отмечено также, что помимо вовлечения миокарда в патологический процесс наблюдается развитие эндо- и перикардита, коронариита и ДВС-синдрома [21]. Представляют интерес результаты небольших клинических наблюдений немецких ученых из Берлина, в которых факт наличия внутриклеточной РНК SARS-CoV-2 также установлен [22]. Их коллеги из Гамбурга сообщают, что присутствие SARS-CoV-2 в сердечной ткани не обязательно вызывает воспалительную реакцию, соответствующую клиническому миокардиту, таким образом отмечая диссоциацию клинических проявлений миокардиального повреждения и гистологической картины в миокарде [23]. L. Chen с соавт. высказывают гипотезу, что помимо возможности получения ложноотрицательных результатов ПЦР во время отбора образцов ткани для гистологического исследования, учитывая низкую общую экспрессию рецептора АПФ-2 в клетках миокарда, есть вероятность того, что тропизм SARS CoV-2 для сердца маловероятен [6]. Отдельный интерес представляет единичное клиническое наблюдение эозинофильного миокардита, выявленного по данным аутопсийного исследования, у погибшего от новой коронавирусной инфекции 17-летнего афроамериканца. Патологический процесс в миокарде мог развиваться независимо от инфекционного процесса, при этом течение его усугубилось на фоне тяжелой формы инфекции COVID-19, что способствовало развитию летального исхода [24]. Ввиду неоднородности данных и недостаточного объема публикаций с результатами гистологических исследований сделать окончательный вывод о наличии или отсутствии прямого повреждающего механизма воздействия SARS-CoV-2 на кардиомиоциты не представляется возможным. Вследствие этого ведущим механизмом, приводящим к поражению миокарда в рамках инфекции COVID-19, в литературе чаще рассматривается активация клеточного и гуморального иммунного ответа.

Иранские ученые из Керманского университета и их коллеги из Индии считают «цитокиновый шторм» ключевым звеном в патогенезе новой коронавирусной инфекции [7]. Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с АПФ-2 — рецепторами моноцитов и макрофагов нарушает их адаптивные иммунные ответы против вируса. При заражении моноциты мигрируют в ткани, где становятся инфицированными резидентными макрофагами, позволяя вирусам распространяться

по всем органам. Данные ЭМБ и аутопсии в большинстве приведенных клинических наблюдений пациентов с COVID-19 подтверждают это [17–20]. Моноциты и макрофаги, инфицированные SARS-CoV-2, могут продуцировать большое количество различных типов провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют локальному воспалению тканей и опасной системной воспалительной реакции, называемой «цитокиновым штормом». И локальное воспаление тканей, и цитокиновый шторм играют фундаментальную роль в развитии осложнений, связанных с COVID-19, таких как миокардиальное повреждение и острый респираторный дистресс-синдром (РДС), который является основной причиной смерти пациентов с COVID-19 [25]. Многочисленные исследования демонстрируют, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 отмечаются высокие концентрации ИЛ-1b, интерферона гамма (ИФ-с), регуляторного фактора интерферона-10 (РФИ-10) и моноцитарного хемотаксического белка — 1 (МХБ-1) [25, 26]. У пациентов с наиболее тяжелым течением инфекционного процесса выявлены высокие концентрации колониестимулирующего фактора гранулоцитов, РФИ-10, МХБ-1, макрофагального воспалительного белка — 1А (МВБ-1А) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), что подтверждает взаимосвязь цитокинового шторма и тяжести течения инфекции COVID-19 [7]. При миокардиальном повреждении отмечены высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ФНО-а [26–28]. Гиперпродукция и активация этих провоспалительных цитокинов может быть ответственна за апоптоз или некроз кардиомиоцитов. Немногочисленные описания в литературе фульминантных форм миокардита при инфекции COVID-19 также обусловлены развитием цитокинового шторма [20].

Немаловажное значение в развитии миокардиального повреждения в целом играет фактор регионарной ишемии, который может быть обусловлен несколькими патогенетическими механизмами. Во-первых, в литературе приводятся данные о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками, вследствие чего развивается эндотелиальная дисфункция и повреждение микроциркуляторного русла. Гистологически такая картина напоминает микроваскулит [8]. Во-вторых, состояние ишемии может быть следствием гипоксемии, связанной со значительным поражением легочной ткани в рамках инфекции COVID-19 [28]. В-третьих, есть небольшое количество работ, опирающихся на предположение о воздействии вируса SARS-CoV-2 на эритроциты. По мнению L. Wenzhong и L. Hualan, поверхностные белки SARS-CoV-2 способны связываться с бета-цепью гидроксигемоглобина, в результате чего порфирин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии. Это состояние сопровождается повышением уровня ферритина в сыворотке крови [29].

Нарушение работы РААС вносит весомый вклад в прогрессирование миокардиального повреждения и способствует усугублению имеющейся сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. По мнению некоторых авторов, окончательное понимание взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с РААС позволит прояснить клиническую картину и спрогнозировать исход заболевания [10]. В настоящее время известно, что вхождение вируса SARS-CoV-2 в клетку происходит благодаря связыванию spike-белка вируса с рецептором АПФ-2. Известно, что АПФ-2 — это трансмембранный гликопротеин I типа, который представлен практически во всех органах (высокий уровень экспрессии АПФ-2 отмечен на поверхности альвеолярных клеток II типа, в сердце, почках, сосудистом эндотелии, головном мозге, печени, яичках и кишечнике) [6, 8, 10]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает дисбаланс в системе АПФ-2, сопровождающийся снижением уровня защитного ангиотензина (АТ) — 1–7 на фоне роста количества АТ II, который вызывает вазоконстрикцию, цитокиноподобную активность, задержку натрия и развитие фиброза. В ряде источников закрепился термин «АТ II шторм» [30]. В результате первоначально вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 острое повреждение легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться. Многочисленные литературные обзоры и метаанализы демонстрируют, что пациенты старшей возрастной группы, мужского пола, а также имеющие коморбидные состояния в виде артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета и анамнез сердечно-сосудистых событий имеют риск тяжелого течения COVID-19 [11,12]. Примечательно, что все эти факторы ассоциированы с нарушением работы РААС и снижением АПФ-2 [10].

Одним из актуальных предметов обсуждения проблемы миокардиального поражения является кардиотоксичность используемых при лечении инфекции COVID-19 лекарственных средств. По мнению некоторых авторов, применение определенных препаратов может инициировать развитие лекарственного миокардита [31]. Наиболее часто в литературе упоминаются противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) и их комбинация с антибактериальными препаратами (азитромицин), которые способствуют удлинению продолжительность интервала QT, в результате чего может развиться полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [13]. Сходный побочный эффект отмечен у противовирусного препарата лопинавир (ритонавир). Нежелательными являются также лекарственные взаимодействия фавипиравира с антикоагулянтами, статинами, антиаритмиками [14].Описаны прямые кардиотоксичные влияния интерферонов a и b [31]. Использование метилпреднизолона может привести к задержке жидкости, повышению артериального давления, электролитным нарушениям [31]. Перспективный для лечения тяжелых форм инфекции COVID-19 ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб способен вызывать артериальную гипертензию, повышать метаболизм статинов [31]. Очевидно, применение указанных препаратов может усугубить патологический процесс при наличии миокардита или иного варианта миокардиального повреждения, поэтому при их назначении рекомендован строгий мониторинг состояния пациента и осторожное титрование доз.

Подходы к диагностике миокардита в рамках инфекции COVID-19. N. Hendren с соавт. предложил ввести новое понятие для обозначения кардиологических проявлений новой коронавирусной инфекции: острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS), включающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 [32]. В состав острого COVID-19-ассоциированного сердечно-сосудистого синдрома входят аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), острое миокардиальное повреждение, фульминантный миокардит, выпотной перикардит, тампонада сердца, артериальные и венозные

тромботические нарушения в виде ОКС, инсульт, ТЭЛА, ТГВ. У большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии [32].

В условиях ковидных клиник ЭМБ и гистологическая верификация характера поражения миокарда проводятся в единичных случаях, в связи с этим частота встречаемости миокардитов среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией остается не изученной. Есть лишь отдельные публикации, посвященные этому. Так, проанализировав доступные литературные источники, содержащие результаты ЭМБ и аутопсий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, Kawakami R. с соавт. пришли к выводу о том, что миокардит в рамках COVID-19 является достаточно редким клиническим проявлением; частота подтвержденного миокардита в образцах ткани миокарда суммарно составила 4,5% [33]. По другим источникам, около 7% смертей пациентов с COVID-19 обусловлено миокардитом [20].

Наиболее часто зарубежные авторы пользуются термином «myocardial injury» — «миокардиальное повреждение»; встречаются формулировки: «клинически ожидаемый» или «вероятный миокардит», ассоциированный с инфекцией COVID-19 [5, 6, 34]. По имеющейся статистике, от 15 до 35% пациентов с COVID-19 имеют различные формы миокардиального повреждения [34]. Анализ значительного числа клинических наблюдений показал, что диагноз миокардиального повреждения устанавливается преимущественно на основании повышенного уровня тропонинов I, T (TI, TT) [35]. Естественно, что повышению уровня кардиоспецифичных маркеров может способствовать широкий спектр патологических процессов в миокарде, поэтому ряд авторов предлагает расширить спектр диагностических подходов определением мозгового натрийуретического пептида (НУП) и неинвазивными инструментальными методами (электрокардиографией (ЭКГ), эхокардиографией (ЭхоКГ), а при наличии возможностей — магнитно-резонансным исследованием сердца (МРТ)) [36–38].

Первоначально авторы одного из самых цитируемых китайских исследований продемонстрировали, что повышение высокочувствительного тропонина I (ВЧ-TI) у пациентов с инфекцией COVID-19 ассоциировалось с острым повреждением миокарда [39]. H. Yang с коллегами отмечали поражение сердца при повышении уровня ВЧ-TI в сыворотке крови, превышающего верхний предел референсного диапазона (>28 пг/мл) [40]. Их коллеги из Китая сообщили об остром повреждении миокарда, определяемом при значении тропонина T (TT), превышающем верхний предел 99-го перцентиля [41]. P. Deng с коллегами предлагают использовать, помимо ВЧ-TI, также показатели креатинфосфокиназы МВ-фракции (КФК-МВ), миоглобин, N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (про-НУП) и креатинин как маркеры высокого риска госпитальной летальности и считают их определение необходимым для прогнозирования выживания пациентов с миокардиальным повреждением [42]. В рамках опубликованного совместно итальянскими и австралийскими учеными крупного системного обзора и метаанализа, проведенного по результатам 55 исследований и охватившего более 11 тысяч пациентов с COVID-19, оценивали роль маркера КФК-МВ в прогностическом плане миокардиального повреждения. Было продемонстрировано, что сывороточные концентрации КФК-МВ, измеренные в течение 24–48 часов с момента поступления, практически во всех исследованиях были статистически значимо выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых отмечалось прогрессирование заболевания, имелась потребность в искусственной вентиляции легких, а также у тех, кто не выжил во время наблюдения [43].

Мозговой натрийуретический пептид B-типа (НУП) и N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (про-НУП) являются количественными биомаркерами плазмы, обычно отражающими гемодинамический кардиальный стресс и в настоящее время играют центральную роль в диагностике сердечной недостаточности (СН) [44]. Высказано предположение, что повышение уровня натрийуретических пептидов может быть связано с сопутствующим нарушением сердечной функции при COVID-19. В крупном испанском обзоре в группе госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 высокая летальность отмечена среди лиц с наиболее высоким значением про-НУП. Среди них также наблюдались более частые декомпенсации СН и незначительная тенденция к развитию аритмий во время наблюдения [45]. Это исследование в целом подтверждает результаты предыдущего обзора итальянских авторов, также оценивающих роль НУП и про-НУП в прогнозировании исходов пациентов с COVID-19 [43]. Впрочем, в обоих обзорах не уточняется преобладающий механизм повреждения миокарда, приведший к повышению данных биомаркеров.

Среди инструментальных диагностических методик пациентам с миокардиальным повреждением в рамках инфекции COVID-19 повсеместно проводится ЭКГ. Данный метод не обладает высокой специфичностью, при миокардитах часто отмечаются псевдоинфарктные изменения конечной части сегмента ST, различные нарушения ритма и проводимости [35, 36]. В большинстве клинических наблюдений пациентов с миокардиальным повреждением в рамках COVID-19 результаты ЭКГ не были специфичными, отмечались подъемы сегмента ST, нарушения внутрижелудочкового проведения, синусовая тахикардия, инверсия зубцов T в переднегрудных отведениях [36]. У некоторых пациентов отмечались преходящие атриовентрикулярные блокады [35].

ЭхоКГ — важный неинвазивный диагностический тест первой линии при обследовании на миокардит. Трансторакальная ЭхоКГ может помочь исключить другие причины СН, такие как инфаркт миокарда и клапанные пороки сердца [4]. Признаками миокардита по ЭхоКГ могут быть расширение полостей, диффузный гипокинез, снижение фракции выброса левого желудочка [4]. По данным обзора американских авторов, в большинстве представленных клинических наблюдений пациентов с COVID-19 и вероятным миокардитом при выполнении ЭхоКГ чаще всего отмечались снижение фракции выброса левого желудочка и диффузный гипокинез. Перикардиальный выпот наблюдался в 42% случаев [35]. Канадское общество эхокардиографии рекомендует проведение ЭхоКГ как начальный скрининговый тест пациентам с подтвержденной инфекцией COVID-19 или при подозрении на нее [46].

МРТ миокарда с парамагнитным контрастным усилением на сегодняшний день является самым информативным методом томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза кардиомиоцитов [4]. Использование критериев Lake Louise имеет специфичность до 91% и чувствительность 67% для диагностики миокардита [4]. Однако не всегда техническое оснащение ковидного

госпиталя позволяет провести данное исследование, часто тяжесть состояния пациента не позволяет его выполнить. Обычно противопоказаниями служат: нестабильность гемодинамики, желудочковые нарушения ритма, АВ-блокада высокой градации [47]. Если препятствий для проведения исследования нет, то МРТ сердца можно безопасно использовать в качестве диагностического инструмента первой линии при обследовании пациентов с COVID-19 и подозрением на миокардиальное повреждение [25]. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимых отклонений по результатам ЭКГ и ЭхоКГ, нормальные уровни биомаркеров повреждения миокарда и минимальный набор клинических симптомов или даже их отсутствие, данные МРТ могут свидетельствовать в пользу имеющегося миокардиального повреждения [47]. Основными проявлениями воспаления миокарда при МРТ у пациентов с COVID-19, по оценке различных авторов, были диффузный интерстициальный отек, позднее усиление гадолинием, наличие локального гипокинеза [34]. По наблюдению отечественных авторов, МРТ-признаки острого миокардита могут фиксироваться не только у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [48].

ЭМБ с последующей гистологической верификацией является наиболее точным методом подтверждения воспалительного характера миокардиального повреждения и определения его этиологии. У пациентов с инфекцией COVID-19 проведение данной диагностической процедуры бывает в большинстве случаев затруднительно. В литературе присутствуют ограниченные данные ЭМБ у таких пациентов. Наиболее частыми находками были Т-лимфатические инфильтраты с дегенерацией кардиомиоцитов и неишемическим некрозом [47]. Как уже было отмечено, не во всех образцах ткани миокарда обнаруживалась внутриклеточная РНК вируса SARS-CoV-2, наиболее часто вирусные частицы присутствовали в интерстициальных макрофагах [17, 18, 47]. Кроме того, есть свидетельства, что миокардит может быть случайной находкой на аутопсии у пациентов, прижизненно не имеющих в рамках новой коронавирусной инфекции клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы [24, 47].

Компьютерно-томографическая коронарография (КТК) — современное неинвазивное диагностическое исследование, позволяющее определить наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий, может быть полезно в сложных диагностических случаях, когда требуется исключение наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС) при проведении дифференциальной диагностики миокардиального повреждения у пациентов с COVID-19 [48].

В настоящее время аккумулируется информация о внелегочных полиорганных проявлениях новой коронавирусной инфекции. Очевидно, что пациенты, имеющие исходно коморбидные состояния, находятся в зоне риска в отношении прогноза на выздоровление. Миокардиальное повреждение, развивающееся при инфекции COVID-19, находится в зоне особого внимания исследователей, так как увеличивает летальность [49]. Предположительно несколько патогенетических механизмов ответственны за развитие миокардита, ассоциированного с COVID-19. Наиболее вероятен иммуноопосредованный механизм в рамках цитокинового шторма, продолжается обсуждение и прямого цитопатического воздействие вируса на кардиомиоциты. Дополнительное воздействие оказывают: эндотелиальная дисфункция, нарушение работы РААС, негативное медикаментозное воздействие препаратов, назначаемых по поводу инфекции SARS-CoV-2 [5–14].

Установление диагноза «миокардит» с учетом особенностей работы ковидных клиник и тяжести состояния пациентов представляет значительные трудности. Термин «миокардиальное повреждение», базирующийся в основном, по данным литературы, на определении повышения уровня сердечного тропонина, является, по сути, более емким понятием, чем миокардит, так как может включать также состояния, обусловленные ишемией миокарда и кардиомиопатию Такоцубо. Для подтверждения диагноза «миокардит» необходим дополнительный набор диагностических манипуляций: ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и в конечном итоге ЭМБ, проведение которых не всегда возможно в условиях ковидного стационара. Опубликованные немногочисленные данные гистологических исследований миокарда при инфекции COVID-19 позволяют свидетельствовать о возможном бессимптомном течении миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией [23].

Заключение. Проведенный обзор литературных источников продемонстрировал актуальность изучения патогенетических механизмов развития полиорганных поражений в рамках инфекции COVID-19. Диагностические подходы к ведению пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, в настоящий момент требуют глубокого систематического анализа. Необходима разработка унифицированных облегченных алгоритмов диагностики воспалительного поражения миокарда ввиду особенностей работы ковидных клиник и подчас невозможности осуществления трудных диагностических манипуляций. Ответы на многие вопросы могут быть получены в рамках проведения эпидемиологического исследования пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, et al. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. Rev Esp Cardiol 2016; 69: 178–87.
2. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. Circ Res 2017; 121: 803–18.
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini, et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013; 34: 2636–48. URL: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht210
4. Official website of the Russian Society of Cardiology. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit. pdf
5. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. Eur Heart J 2020; 0: 1–3. URL: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
6. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res 2020; 116: 1097–100.
7. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, et al. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. Life Sci 2020; 257: 118–102. URL: https://doi.org/10.1016/j. lfs. 2020.118102
8. Sergienko IV, Rezinkina PK. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. Features of therapy. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2021; 2 (43): 5–23. Russian (Сергиенко И.В., Резинкина П.К. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: особенности терапии. Атеросклероз и дислипидемии 2021; 2 (43): 5–23). DOI: 10.34687/2219–8202. JAD. 2021.02.0001.

9. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. J Clin Med 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.

10. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j. ejim. 2020.04.037.

11. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap. Circulation 2020; 142 (1): 7–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 120.047293.

12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology 2020; 17 (5): 259–60.

13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020; 57: 279–83. DOI: 10.1016/j. jcrc. 2020.03.005.

14. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. PLoS Negl Trop Dis 2017; 11 (12): e0006034. DOI: 10.1371/journal. pntd. 0006034.

15. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016; 24: 490–502.

16. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Saudi Med 2016; 36: 78–80.

17. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2020; 22 (5): 911–5. DOI: 10.1002/ejhf. 1828.

18. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19 associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. Eur Heart J 2020; 41: 3827–35.

19. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome [published correction appears in Lancet Child Adolesc Health 2020 Oct; 4 (10): e39]. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4 (10): 790–94. DOI: 10.1016/S2352–4642 (20) 30257–1.

20. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. Intensive Care Med 2020; 46: 846–48.

21. Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, et al. Miocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. Cardiology 2020; 60 (7): 4–10. Russian (Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология 2020; 60 (7): 4–10).

22. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Fail 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ehf².12805.

23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiol 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio. 2020.3551.

24. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2c). Fetal and Pediatric Pathology 2020; 39 (3): 263–8. [Epubahead of print]. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491.

25. Huang C, Wang Y, Li X, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: http://doi.org/10.1016/s0140–6736 (20) 30183–5.

26. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virol Sin 2020; 35 (3): 266–71.

27. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19) — induced cytokine release syndrome (CRS). J Autoimmun 2020; 111: 102452. URL: https://doi.org/10.1016/j. jaut. 2020.102452.

28. Tajbakhsh A, Hayat SMG, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Expert Review of Anti-infective Therapy 2021; 19 (3): 345–57. DOI: 10.1080/14787210 .2020.1822737.

29. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Available at: URL: https://chemrxiv.org. Accessed 2021 Oct 14.

30. Ramos SG, Rattis B, Ottaviani G, et al. ACE2 Down-Regulation May Act as a Transient Molecular Disease Causing RAAS Dysregulation and Tissue Damage in the Microcirculatory Environment Among COVID-19 Patients. Am J Pathol 2021; 191: 1154–64. DOI: 10.1016/j. ajpath. 2021.04.010.

31. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol 2020; 75 (18): 2352–71. DOI: 10.1016/j. jacc. 2020.03.031.

32. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. Circulation 2020; 141 (23): 1903–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 120.047349.

33. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol 2021; 77 (3): 314–25.

34. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med 2020 Jul; 38 (7): 1504–7. DOI: 10.1016/j. ajem. 2020.04.048.

35. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. Cardiovasc Revasc Med 2021 Feb; 23: 107–13. DOI: 10.1016/j. carrev. 2020.08.028.

36. Doyen D, Moceri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet 2020; 395 (10235): 1516. DOI: 10.1016/S0140–6736 (20) 30912–0.

37. D'Andrea A, Di Giannuario G, Marrazzo G, et al. The role of multimodality imaging in COVID-19 patients: from diagnosis to clinical monitoring and prognosis. G Ital Cardiol 2021; 21: 345–53.

38. Esposito A, Palmisano A, Natale L et al. Cardiac magnetic resonance characterization of myocarditis-like acute cardiac syndrome in COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 2462–5.

39. Wang D, Hu B, Hu C, et. al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323 (11): 1061. DOI: http://doi.org/10.1001/jama. 2020.1585.

40. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020; 8 (5): 475–81.

41. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5 (7): 811–8.

42. Deng P, Ke Z, Ying B, et al. The diagnostic and prognostic role of myocardial injury biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. Clin Chim Acta 2020; 510: 186–90.

43. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, et al. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. Advances in Medical Sciences 2021; 66 (2): 304–14. DOI: https://doi.org/10.1016/j. advms. 2021.07.001.

44. Official website of the Russian Society of Cardiology. URL: https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN. pdf

45. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. Eur J Heart Fail 2021; 23: 456–64. URL: https://doi.org/10.1002/ejhf. 2095

46. Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography. [Internet] 2020: 1–4. URL: http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1. pdf. Accessed Oct 8, 2021.

47. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? CJC Open 2020 May 28; 2 (4): 278–85. DOI: 10.1016/j. cjco. 2020.05.005.

48. Konopleva YuYu, Petrova EV. Heart Damage with COVID-19 (Clinical Observations). Radiology — Practice 2020; 6 (84): 61–7. Russian (Коноплева Ю.Ю., Петрова Е.В. Поражение сердца при COVID-19 (клинические наблюдения). Радиология — практика 2020; 6 (84): 61–7).

49. Goha A, Mezue K, Edwards P, et al. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. Clin Cardiol 2020; 43 (11): 1216–22. DOI: 10.1002/clc. 23406.

УДК 616–092.11 Обзор

КОСМИЧЕСКАЯ ПОГОДА И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР)

А.А. Стрекаловская *— ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, кандидат медицинских наук;* ***С.С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

SPACE WEATHER AND HUMAN HEALTH: CURRENT STATE OF THE ISSUE (REVIEW)

A.A. Strekalovskaya *— M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Associate Professor at the Department of Normal and Pathological Physiology, PhD;* ***S.S. Parshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Стрекаловская А.А., Паршина С.С. **Космическая погода и здоровье человека: современное состояние вопроса (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 578–581.**

Обзорная работа посвящена анализу современных результатов исследований и новых оригинальных подходов к изучению вопроса о влиянии космической погоды на здоровье человека. Для информационного поиска использовались материалы обозначенной тематики за 2005–2020 гг., опубликованные в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Обзор включает анализ 15 работ. Анализ литературы показал наличие связи между геофизической возмущенностью и состоянием здоровья человека. Установлена тенденция к увеличению числа лиц, чувствительных к геофизическим проявлениям солнечной активности, что особенно выражено среди людей пожилого и старческого возраста, а также людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: космическая погода, солнечная активность, геомагнитная возмущенность, сердечно-сосудистая система.

Strekalovskaya AA, Parshina SS. **Space weather and human health: current state of the issue (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 578–581.**

The review work is devoted to the analysis of current research results and new original approaches to studying space weather influence on human health. For information retrieval, materials of the indicated topic for 2005–2020 were used, published in the electronic databases PubMed and eLibrary. The review presents an analysis of 15 works. Analysis of the literature showed the connection between geophysical disturbance and the state of human health. There is a tendency towards an increase in the number of persons sensitive to geophysical manifestations of solar activity, which is especially pronounced among elderly and senile people, as well as people with diseases of the cardiovascular system.

Key words: space weather, solar activity, geomagnetic disturbance, cardiovascular system.

Введение. Космическая погода — это состояние околоземного космического пространства (ОКП), включающего магнитосферу, ионосферу и атмосферу Земли. Непостоянство космической погоды обусловлено изменениями солнечной активности, а также явлениями, возникающими внутри магнитосферы Земли. Последние характеризуются изменениями магнитного поля (повышением геомагнитной активности, появлением магнитных бурь) и радиационных поясов Земли, электрических полей и потоков энергичных частиц в ОКП. В более широком смысле под космической погодой понимают изменяющееся состояние среды в системе «Солнце — Земля», вызываемое спорадической активностью Солнца [1].

За последние 30 лет проведено много исследований и накоплено большое количество данных по влиянию космической погоды на состояние здоровья человека, что стало возможным прежде всего за счет исследований, проводимых на орбитальных станциях, космических аппаратах и многочисленных наземных наблюдений. Однако пока единого взгляда на эту проблему нет из-за сложности воспроизведения лабораторных экспериментов, неоднородности и короткой продолжительности анализируемых временных рядов медицинских и биологических статистических данных, а также междисциплинарности этой области.

Настоящий обзор имеет целью анализ современных результатов исследований и новых оригинальных подходов к изучению вопроса о влиянии космической погоды на здоровье человека.

Для поиска литературы использовались электронные базы медицинских данных PubMed и электронной библиотеки eLibrary. Глубина поиска литературных источников составила 15 лет. Запрос для поиска информации формулировался с использованием ключевых слов, имен наиболее значимых и известных исследователей в этой области знаний, обозначенных в списках цитирований, и ограничивался полнотекстовыми статьями, опубликованными на русском и английском языках. В обзоре использованы только 15 публикаций, содержащих наиболее значимые результаты, доказывающие наличие биотропных эффектов космической погоды.

Биотропные эффекты космической погоды. Организм человека представляет собой открытую систему, поэтому изменения условий во внешней среде оказывают влияние на его самочувствие. Параметры космической погоды, такие как электромагнитное излучение Солнца, солнечный ветер, межпланетное магнитное поле, трансформирующиеся в магнитосфере Земли в геофизическую возмущенность (в частности, в геомагнитную), проявляются у здоровых людей развитием адаптационного синдрома. При этом долгий эволюционный путь развития человечества позволяет здоровому человеку компенсировать за счет включения резервных возможностей организма воздействие космической погоды без явного ущерба для своего здоровья [2]. Однако у лиц с измененной реактивностью, сниженными адаптационными возможностями воздействие космической погоды будет более выраженным. В работах показа-

Ответственный автор — Стрекаловская Алена Анатольевна
Тел.: +7 (924) 1678433
E-mail: a_strekalovskaya@mail.ru

но, что во время геофизического возмущения у 80% больных и 30% здоровых людей изменялись реологические свойства крови, в частности наблюдались изменения кровообращения в микроциркуляторном русле и гемоконцентрация, увеличивалась скорость агрегации эритроцитов и других форменных элементов крови. Кроме того, менялась динамика синтеза гормона мелатонина и, соответственно, нарушалась регуляция суточных биоритмов человека. У здоровых людей и больных молодого возраста такие изменения носили кратковременный характер и достаточно быстро возвращались к показателям нормы после геофизического возмущения, что может свидетельствовать о включении механизмов адаптации за счет быстрой активации симпатического отдела вегетативной нервной системы [3].

Известно, что мишенями воздействия факторов геомагнитной активности являются сердечно-сосудистая, кровеносная и вегетативная нервная системы, а также органы системы внешнего дыхания, поэтому к основным группам относятся: 1) больные с патологией сердечно-сосудистой системы, в особенности перенесшие инфаркт миокарда; 2) здоровые люди с перенапряжением адаптационной системы (космонавты, летчики трансконтинентальных перелетов, операторы и т.д.); 3) дети в период бурного развития с несформировавшейся адаптационной системой [4].

Сердечно-сосудистая система (ССС) обладает достаточно сложной нервной и гуморальной регуляцией: имеются как центральные, так и периферические механизмы регуляции, взаимоотношения между которыми способствуют ее высокой чувствительности, быстрому реагированию и ответу на воздействие внешних условий среды, что объясняет быстрое включение системы в процессы адаптации организма. Адаптационная перестройка может проявляться изменениями на всех уровнях системы, в частности изменением центральной и периферической гемодинамики, изменением кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, изменениями реологии крови, нарушениями в системе гемостаза и пр. На современном этапе во всем мире болезни сердечно-сосудистой системы человека занимают первое место в смертности людей, в том числе людей трудоспособного возраста, считаются социально значимыми заболеваниями и, соответственно, требуют повышенного внимания. Во многих странах Европы распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) составляет меньше половины ее уровня начала 1980-х гг., что было достигнуто благодаря реализации превентивных мер, в том числе успешных законодательных изменений. Тем не менее распространенность большинства факторов риска возрастает, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности (European Heart Journal; European Journal of Preventive Cardiology, 2016). По данным Минздрава России, первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации в 2019 г. составила 4205,1 на 100 тыс. населения, в 2007 г. 2964,2 и за период 2007–2019 гг. увеличилась на 42%, а общая заболеваемость БСК взрослого населения в целом по стране выросла за период 2007–2019 гг. на 24%, к тому же во всех федеральных округах и практически во всех субъектах РФ прослеживается динамика с ростом по данному классу болезней [5]. Ежегодно в России смертность от болезней органов кровообращения составляет от 500 до 1500 тыс. человек. С учетом многофакторности развития болезней системы кровообращения, социальной значимости данного класса патологии легко понять, что исследование проблемы влияния геомагнитной возмущенности на здоровье человека с последующей выработкой превентивных мер позволит сохранить работоспособность и жизнь, как минимум, десяткам тысяч человек.

В многочисленных научных работах установлено, что 33% мужчин и 50% женщин чувствительны к изменениям погодных условий; 65–75% пациентов с ССЗ страдают болезненной метеочувствительностью; 10–15% населения Земли страдают от магнитных бурь, и именно на эти опасные дни приходится две трети всех инсультов и инфарктов. В магнитную бурю число инфарктов возрастает на 76,4%, число инсультов на 30,8% [6, 7].

В работе Ю.И. Гурфинкель с соавт. использован алгоритм дифференциальной эволюции для обнаружения биотропного воздействия геомагнитной активности на некоторые показатели сосудистого тонуса человека. Исследования характеристик сосудистого тонуса здоровых добровольцев показали, что жесткость артерий и функция эндотелия, а также артериальное давление и частота сердечных сокращений зависят от геомагнитных и в большинстве случаев от погодных условий. Скорость распространения пульсовой волны, характеризующая жесткость артерий, оказалась наиболее чувствительной к изменению параметров космической погоды. В работе показано, что степень влияния геофизической активности во многом зависит от изменения параметров земной погоды [8]. Линейная корреляция между К-индексом геомагнитной активности и скоростью распространения пульсовой волны составляет –0,44 ($p<0,001$), причем эта взаимосвязь проявляется исключительно при определенных изменениях параметров земной погоды. Нарушение функции эндотелия и изменения частоты пульса на вариации геомагнитной активности могут указывать на возможное участие монооксида азота в процессе «подстройки» организма к вариациям геомагнитного поля [8].

В исследованиях J. Vencloviene, R. Radisauskas и соавт. (2000–2012), основанных данных Каунасского популяционного регистра ишемической болезни сердца, отмечалось, что у жителей г. Каунас (Литва) в дни геомагнитной бури установлена положительная корреляция между западной фазой квазидвухлетней цикличности, динамическим давлением солнечного ветра с запаздыванием в 4 дня, скоростью солнечного ветра с запаздыванием в 3–7 дней и риском развития острого инфаркта миокарда [9].

В работе Х.Э. Рахмонова, Ф.И. Одинаева и С.Р. Эмомова проведен анализ частоты возникновения острого инфаркта миокарда и его осложнений по числу госпитализации 4203 больных в 23-й солнечный цикл с 2001 по 2010 г. Эти годы приходятся на фазы максимума (2001-2002) и минимума (2005-2010) солнечной активности согласно показателям, характеризующим солнечную активность по числу Вольфа (W). Данные исследования свидетедьствуют о том, что инфаркт миокарда в годы с максимальным значением числа Вольфа наблюдается наиболее часто, с тяжелым течением и нередко сопровождается развитием острых осложнений; отмечается рост летальных исходов, несмотря на получаемое лечение в условиях специализированных клиник [10].

В работе J.M. Caswell с соавт., где изучалась ежегодная смертность, связанная с гипертоническими заболеваниями в Канаде с 1979 по 2009 г.,

ее периодичность и линейные взаимосвязи с различными гелиофизическими параметрами, выявлен ряд существенных запаздывающих положительных корреляций между космической погодой и смертностью от гипертонической болезни, при этом вероятной причиной данной связи авторы называют бета-плазму солнечного ветра, с которой также коррелирует развитие синдрома внезапной детской смерти [11]. В более ранних исследованиях R.P. O'Connor и M.A. Persinger обнаружена связь между усилением глобальной геомагнитной активности и учащением проявления синдрома внезапной детской смерти (СВДС) [12], что обусловлено возможным снижением выработки мелатонина (мелатониновая гипотеза СВДС).

J. Vencloviene с соавт., проанализировав 134725 карточек вызова скорой медицинской помощи в Каунасе (Литва) за 2009–2010 гг. (EAC), выявили, что неблагоприятные гелиофизические условия, а также активная штормовая геомагнитная активность и температура воздуха повышали количество ежедневных вызовов скорой помощи. При этом женщины старше 60 лет и пациенты с артериальной гипертензией III степени составили большинство больных, что может свидетельствовать о высокой чувствительности таких людей к изменениям погодных условий и геомагнитной возмущенности [13].

В исследованиях С.Н. Самсонова с соавт. изучены и проанализированы данные скорой медицинской помощи Якутска, касающиеся количества зафиксированных случаев развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта), за 2 года. В контексте сравнения полученных медицинских сведений с данными об изменениях параметров космической погоды выделены и учтены пациенты, состоящие на диспансерном учете по поводу сердечно-сосудистого заболевания (кардиологические пациенты). Так, в Якутске, судя по материалам за 1992 г. (максимум геофизической возмущенности) и 1998 г. (минимум геофизической возмущенности), в год максимума геофизической возмущенности в 1,8 раза чаще наблюдались инсульты и в 1,5 раза чаще фиксировались инфаркты. Кроме того, при изучении данных и распределении пациентов по полу и возрасту определены достоверные различия: инфаркт миокарда в 5 раз чаще встречался у мужчин в возрасте от 30 до 50 лет, а у женщин отмечался в 1,5 раза чаще в возрасте от 50 до 60 лет в год максимума геофизической возмущенности (1992). В возрастной категории от 70 до 80 лет количество зафиксированных сердечно-сосудистых катастроф у женщин и мужчин практически выравнивается. Из этого можно сделать вывод, что мужчины имеют высокую чувствительность к геофизическим возмущениям в возрасте до 50 лет, а женщины — после 50 лет (с наибольшим «пиком» в возрасте от 50 до 60 лет), так как в период менопаузы происходит физиологическая перестройка репродуктивной системы женщины, связанная со снижением функции яичников, снижением синтеза половых гормонов [2].

Половой диморфизм адаптивных реакций человека на космогеофизические факторы изучен М.В. Рагульской с соавт. [14]. Исследовались проявления степени хаотичности параметров электроэнцефалографии (ЭЭГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) человека с учетом пола обследуемых в наблюдаемых индивидуальных и коллективных эффектах в возрастной группе практически здоровых женщин 50–60 лет. Обнаружено, что реакция сердечно-сосудистой системы на космогеофизические факторы и физическую нагрузку имела разнонаправленный характер: наблюдалось упорядочение при физической нагрузке и хаотизация измеряемых параметров при магнитной буре. Наряду с этим, базовый уровень хаотизации ЭКГ в геомагнитно спокойные дни был выше у женщин, чем у мужчин. Наличие у части женщин в дни слабых магнитных бурь в структуре ЭЭГ переднетеменных областей билатерально-синхронных пароксизмальных знаков (отсутствующих во время активности в спокойные геомагнитные дни) свидетельствовало о пароксизмальной возбудимости подкорковых образований (главным образом, структур диэнцефальной области) в ответ на возмущение геомагнитной обстановки. В мониторингах ЭКГ адаптивная реакция на космогеофизические факторы, проявляющаяся в виде изменения длины ST-сегмента и возникновения нетипичных циклов (экстрасистол), наблюдалась у 80% мужчин и 20% женщин непосредственно в день магнитной бури (4 из 5 мужчин против 1 из 5 женщин). Авторы считают, что выявленные различия носят эволюционный характер и связаны с защитой фертильности женского организма [14].

Профилактика эффектов космической погоды. В работе Э.А. Щербань и соавт. при изучении показателей гемодинамики 188 пациентов среднего и пожилого возраста с разным уровнем артериального давления (АД), в том числе при артериальной гипертензии (АГ) II–III стадии, 2–3-й степени в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих традиционную терапию (ТТ) и лечение с включением препаратов с адаптогенным действием (мелаксен, мебикар, элтацин), на основе корреляционного анализа выявлено, что пациенты с нормальным и высоким нормальным уровнем АД примерно в одинаковой степени чувствительны к изменениям метеорологических факторов. При этом наиболее высокая чувствительность лиц с АГ и ИБС наблюдалась при изменениях утренних показателей погоды, а меньшая чувствительность приходилась на вечерние значения исследуемых параметров. При высокой степени АГ число корреляций между показателями АД и факторами погоды повышалась в 3 раза (45 против 143). Вместе с тем пациенты, страдающие АГ II–III стадии, 2–3-й степени в сочетании с ИБС и получающие традиционную терапию, также были подвержены влиянию погодных факторов, однако включение в терапию адаптогенов уменьшило влияние погоды на показатели гемодинамики. Полученные результаты авторы связывают с тем, что данные препараты усиливают гипотензивные эффекты традиционной терапии, нормализуют скоростные показатели мозгового кровотока и способствуют улучшению процессов сокращения и расслабления миокарда [15].

Заключение. Обзор современных исследований в области изучения влияния космической погоды на здоровье человека позволил оценить различные оригинальные подходы в изучении данного вопроса. Последние литературные данные показали наличие корреляционной связи между геофизической возмущенностью и состоянием здоровья человека, выявили тенденцию к увеличению числа лиц, чувствительных к геофизическим проявлениям солнечной активности, что особенно выражено среди людей пожилого и старческого возраста, а также людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В анализируемых работах аргументируется рост развития острого инфаркта миокарда, гипертони-

ческой болезни и их осложнений, коррелирующий с параметрами космической погоды. Во время геофизического возмущения изменялись реологические свойства крови, в частности наблюдались изменения кровообращения в микроциркуляторном русле и гемоконцентрация, увеличивалась скорость агрегации эритроцитов и других форменных элементов крови.

Исследования характеристик сосудистого тонуса здоровых людей показали, что жесткость артерий и функция эндотелия, а также артериальное давление и частота сердечных сокращений зависят от геомагнитных и в большинстве случаев от погодных условий. Скорость распространения пульсовой волны, характеризующая жесткость артерий, оказалась наиболее чувствительной к изменению параметров космической погоды.

По вопросу лечения и профилактики артериальной гипертензии и ИБС во время геомагнитных возмущений имеются отдельные исследования успешного использования лекарственных средств, которые в комплексе с традиционной гипотензивной терапией уменьшают влияние проявлений космической погоды на показатели гемодинамики.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Kuznetsov VD. Space weather. In: Great Russian Encyclopedia: Electronic version 2016. URL: https://bigenc.ru/physics/text/3293417. Russian (Кузнецов В.Д. Космическая погода. В изд.: Большая российская энциклопедия: Электронная версия 2016. URL: https://bigenc.ru/physics/text/3293417).

2. Samsonov SN, Manykina VI, Parshina SS. Space weather influence on cardiovascular system of healthy people and people with weakened adaptive capability. Psychosomatic and Integrative Research 2016; 2 (1). Russian (Самсонов С.Н., Манькина В.И., Паршина С.С. Влияние космической погоды на сердечно-сосудистую систему людей здоровых и с ослабленными адаптационными возможностями. Психосоматические и интегративные исследования 2016; 2 (1).

3. Breus TK, Rapoport SI. Magnetic storms: medical, biological and geophysical aspects. Moscow, 2004; 186 p. Russian (Бреус Т.К., Рапопорт С.И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты. М., 2004; 186 с.).

4. Breus TK. Space and terrestrial weather and their influence on health and state of health of people. In: Nazirov R.R., ed. Methods of nonlinear analysis in cardiology and oncology: physical approaches and clinical practice. Moscow: KDU, 2010; vol. 2, p. 99–110. Russian (Бреус Т.К. Космическая и земная погода и их влияние на здоровье и самочувствие людей. В кн.: Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: физические подходы и клиническая практика/под ред. Р.Р. Назирова. М.: КДУ, 2010; т. 2, с. 99–110).

5. Savina AA, Feyginova SI. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. Social Aspects of Population Health [serial online] 2021; 67 (2): 1. Russian (Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67 (2): 1. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1.).

6. Gurfinkel YuI, Mitrofanova TA, Kukuy LM. The results of multicenter studies of the effect of geomagnetic disturbances on the acute cardiovascular and cerebral pathology. In: Revich BA, ed. Climate, air quality and health of Moscovites. Moscow: Adamant, 2006; p. 185–96. Russian (Гурфинкель Ю.И., Митрофанова Т.А., Кукуй Л.М. Результаты многоцентровых статистических исследований влияния геомагнитных возмущений на острую сердечно-сосудистую и церебральную патологию. В кн.: Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей/под ред. Б.А. Ревич. М.: АдамантЪ, 2006; с. 185–96).

7. Atkov OYu, Rogoza AN, Ryabykina NV, et al. The effects of geomagnetic activity in cardiac patients. In: Space weather: its impact on humans and biological objects: Materials of the International conference. Moscow, 2005; p. 14–5. Russian (Атьков О.Ю., Рогоза А. Н, Рябыкина Н.В. и др. Эффекты геомагнитной активности у кардиологических больных. В сб.: Космическая погода: ее влияние на человека и биологические объекты: материалы международной конференции. М., 2005; с. 14–5).

8. Gurfinkel YuI, Ozheredov VA, Breus TK, et al. The effects of space and terrestrial weather factors on arterial stiffness and endothelial function in humans. J Biophysics 2018; 63 (2): 402–11. Russian (Гурфинкель Ю.И., Ожередов В.А., Бреус Т.К. и др. Влияние космической и земной погоды на показатели жесткости артерий и функцию эндотелия человека. Биофизика 2018; 63 (2): 402–11).

9. Vencloviene J, Radisauskas R, Vaiciulis V, et al. Associations between quasi-biennial oscillation phase, solar wind, geomagnetic activity, and the incidence of acute myocardial infarction. Int J Biometeorol 2020; 64 (7): 1207–20. DOI: 10.1007/s00484-020-01895-z. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32291532.

10. Rakhmonov HE, Odinayev FI, Emomov SR. Influence of solar activity on the dynamics of acute myocardial infarction and its complications. Avicenna Bulletin 2011; 4 (1): 118–22. Russian (Рахмонов Х.Э., Одинаев Ф.И., Эмомов С.Р. Влияние солнечной активности на динамику возникновения острого инфаркта миокарда и его осложнений. Вестник Авиценны 2011; 4 (1): 118–22).

11. Caswell JM, Carniello TN, Murugan NJ. Annual incidence of mortality related to hypertensive disease in Canada and associations with heliophysical parameters. Int J Biometeorol 2016; 60 (1): 9–20. DOI: 10.1007/s00484-015-1000-3.

12. O'Connor RP, Persinger MA. Geophysical Variables and Behavior: LXXXII/A Strong Association between Sudden Infant Death Syndrome and Increments of Global Geomagnetic Activity — Possible Support for the Melatonin Hypothesis. Perceptual and Motor Skills 1997; 84 (2): 395–402. DOI: 10.2466/pms. 1997.84.2.395.

13. Vencloviene J, Babarskiene RM, Dobozinskas P, et al. Effects of weather and heliophysical conditions on emergency ambulance calls for elevated arterial blood pressure. Int J Environ Res Public Health 2015; 12 (3): 2622–38. DOI: 10.3390/ijerph120302622. PMID: 25734792; PMCID: PMC4377922.

14. Ragulskaya MV, Obridko VN, Pipin VV, et al. Solar activity, geomagnetic field and degree of ECG and EEG randomness. Psychosomatic and Integrative Research 2018; 4: 0305. Russian (Рагульская М.В., Обридко В.Н., Пипин В.В. и др. Космогеофизические факторы и степень хаотизации параметров ЭКГ и ЭЭГ. Психосоматические и интегративные исследования. 2018; 4: 0305).

15. Shcherban EA, Zaslavskaya RM, Teyblum MM. The influence of meteorological and geomagnetic activity on hemodynamicsin patients with arterial hypertension and ischemic heart disease and the search for pharmacological protection. In: Space Weather Effects on Humans: in Space and on Earth: Proceedings of the International Conference. Moscow, 2012; vol. 1, part 3, c. 374–94. Russian (Щербань Э.А., Заславская Р.М., Тейблюм М.М. Влияние метеорологической и геомагнитной активности на гемодинамику больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца и поиск фармакологической защиты. В сб.: Влияние космической погоды на человека в космосе и на Земле: труды международной конференции: в 3т. М., 2012; т. 1, ч. 3, с. 374–94).

УДК 61.12-02-002.6–039.12–07 (045) Клинический случай

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЗДНЕГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО СИФИЛИСА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.Н. Толстов *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, зам. главного врача по медицинской части, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***В.В. Агапов*** *— главный врач ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», доктор медицинских наук;* ***Т.Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***А.Д. Толкачев*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», заведующий кардиохирургическим отделением №1;* ***А.В. Сладков*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», заведующий рентгенохирургическим отделением;* ***Л.И. Малинова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.*

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING LATE CARDIOVASCULAR SYPHILIS

S.N. Tolstov *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Deputy Chief Physician for Medical Work, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, DSc;* ***V.V. Agapov*** *— Head Doctor of the Regional Cardiology Clinic (Saratov), DSc;* ***T.E. Lipatova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Assistant Professor, DSc,;* ***A.D. Tolkachev*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Head of the Cardiac Surgery Department;* ***A.V. Sladkov*** *— Regional Cardiology Clinic (Saratov), Head of the X-ray Surgery Department;* ***L.I. Malinova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Толстов С.Н., Агапов В.В., Липатова Т.Е., Толкачев А.Д., Сладков А.В., Малинова Л.И. **Сложности диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 582–586.**

Цель: на представленном клиническом случае показать сложности диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса. Сложности диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса во многом определяются крайней вариабельностью клинических проявлений заболевания и недостаточной информированностью дерматовенерологов и врачей других специальностей (в первую очередь терапевтов, кардиологов и кардиохирургов), к которым обращаются подобные пациенты. Особенностью данного случая является «кардиальная» маска дебюта заболевания.

Ключевые слова: поздний кардиоваскулярный сифилис, сифилитический мезоаортит, инфаркт миокарда.

Tolstov SN, Agapov VV, Lipatova TE, Tolkachev AD, Sladkov AV, Malinova LI. **Difficulties in diagnosing late cardiovascular syphilis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 582–586.**

Purpose: on the presented clinical case, to show the difficulties of diagnosing late cardiovascular syphilis. The difficulties of diagnosing late cardiovascular syphilis are largely determined by the extreme variability of the clinical manifestations of the disease and the lack of awareness of dermatovenereologists and other doctors (primarily therapists, cardiologists and cardiac surgeons). A feature of this case is the “cardiac” mask of the disease debut.

Key words: late cardiovascular syphilis, syphilitic mesoaortitis, myocardial infarction.

Введение. Первые упоминания о специфическом поражении сердечно-сосудистой системы при сифилисе принадлежат Дж. Морганьи и относятся к 1761 г. Однако его теория не получила дальнейшего развития из-за главенствующего в то время представления об исключительном сифилитическом поражении кожи и слизистых оболочек, а не внутренних органов.

Начало учения о кардиоваскулярном сифилисе заложил французский хирург, венеролог Филипп Рикор, который в 1845 г. впервые при аутопсии обнаружил гуммозные изменения в миокарде [1].

Большой вклад в изучение сифилиса сердечно-сосудистой системы внесли отечественные ученые-клиницисты. С.П. Боткин не только блестяще описал клинику аневризмы аорты, но и изучил ее патогенез, подчеркивая роль «нервных приборов сердца». Г.А. Захарьин в своих лекциях указывал на бесспорное влияние сифилиса на сердечно-сосудистую систему, представив подробное описание клинических случаев сифилитического поражения клапанов сердца и устья венечных сосудов [1].

Ответственный автор — Толстов Сергей Николаевич
Тел.: +7 (8452) 392811
E-mail: tolstovsn@mail.ru

Наиболее подробное изучение особенностей проявлений и течения кардиоваскулярного сифилиса относится к концу XIX–XX в.

Трудами многих исследователей подробно описано специфическое поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе, характеризующееся генерализованным васкулитом, аортитом с развитием аортальной недостаточности, аневризмой аорты, специфическим коронариитом с устьевым поражением коронарных артерий, реже — миокардитом и клапанным поражением иной локализации.

В современной литературе имеются как публикации с описанием отдельных случаев кардиоваскулярного сифилиса, так и обобщенные клинические и патологоанатомические сообщения, основанные на большом материале [2, 3].

В настоящее время констатируется изменение структуры заболеваемости сифилисом.

Анализ статистических данных указывает на тот факт, что на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается рост регистрации его поздних форм. С 2002 г. в России фиксируются отдельные случаи кардиоваскулярного сифилиса, и вплоть до 2010 г. их число не превышало 20 случаев. В периоды с 2011 по 2019 г. в России отмечается снижение заболеваемости населения ранними формами сифилиса с 32,4 в 2011 г. до 7,2 на 100 тыс. населения в 2019 г., при этом наблюдается рост заболеваемо-

сти поздними формами сифилиса в целом на 53%: с 3,0 в 2011 г. до 4,6 в 2019 г.) [4].

Аналогичная динамика регистрируется в странах Европы, Азии и Америки [5, 6].

В литературе отмечены сообщения о летальных случаях заболевания. Основными причинами смерти пациентов с приобретенным сифилисом являются осложнения сифилитического мезоаортита: расслаивание и разрыв аневризм аорты, хроническая сердечная недостаточность, вызванная тяжелой аортальной недостаточностью на фоне сифилитического поражения аортального клапана, стойкое сужение устьев коронарных артерий с развитием острой коронарной недостаточности [7, 8].

Актуальность проблемы ранней диагностики и лечения кардиоваскулярного сифилиса обусловлена также недостаточной осведомленностью врачей разных специальностей (не только дерматовенерологов, но и врачей общей практики, терапевтов, кардиологов и кардиохирургов) о существовании и клинических особенностях специфического поражения сердечно-сосудистой системы. При этом своевременное распознавание этой патологии позволило бы предупредить тяжелые летальные осложнения этого заболевания.

Цель: на представленном клиническом случае показать сложности диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса.

Клинический случай. В качестве иллюстрации данной проблемы приводим собственное наблюдение — «коронарную» маску позднего кардиоваскулярного сифилиса. Информированное согласие пациента на публикацию данных из истории болезни получено.

Пациент С., 1977 г.р., житель г. Саратова, 10.06.2020 г. доставлен по экстренным показаниям бригадой СМП в ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» с жалобами на интенсивную давящую боль за грудиной длительностью более 20 минут, купированную введением морфина в/в бригадой СМП, общую слабость, потливость.

Впервые около пяти дней назад на фоне умеренной физической нагрузки (ходьба по ровной местности в умеренном темпе до 200 м) стали возникать загрудинные давящие боли, проходящие в покое или после приема нитроглицерина (по совету родственников) через 2–3 минуты. Обратился в поликлинику по месту жительства 10.06.2020 г. в 10.00. На снятой в поликлинике ЭКГ зарегистрирована депрессия ST в задней стенке левого желудочка, однако от госпитализации пациент отказался.

10.06.2020 г. около 21:00 отметил появление интенсивного болевого синдрома в грудной клетке в покое, без эффекта от приема нитроглицерина, появились потливость, слабость. Бригадой СМП на ЭКГ выявлена распространенная субэндокардиальная ишемия, даны нагрузочные дозы аспирина и клопидогреля, и пациент был госпитализирован в ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер».

При поступлении: болевой синдром купирован на догоспитальном этапе введением наркотических анальгетиков. На ЭКГ отмечается подъем сегмента ST в AVR (стволовое поражение), депрессия ST в отведениях I, II, III, AVF, V3-V6 (рис. 1).

Диагноз при поступлении: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST в AVR.

Учитывая изложенную картину, больной в экстренном порядке взят в рентгеноперационную, где при коронароангиографии выявлено многососудистое поражение: устьевой стеноз ствола левой коронарной артерии до степени субокклюзии, огибающая ветвь — неровность контура, передняя межжелудоч-

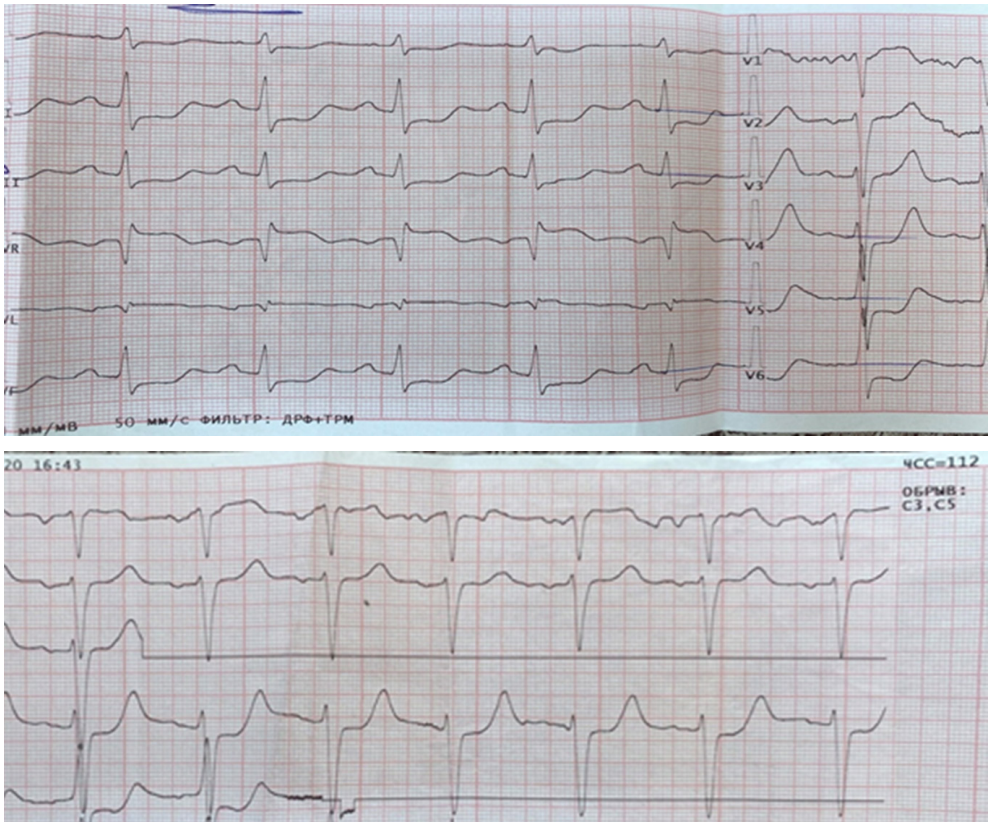


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента С. при поступлении в стационар

ковая артерия — не изменена, правая коронарная артерия — устьевой стеноз до степени субокклюзии.

Учитывая данное поражение решением кардиоконсилиума одномоментно выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии.

Результаты лабораторных исследований.

Общий анализ крови: эритроциты $5{,}1*10^{12}$/л, лейкоциты $8{,}2*10^{9}$/л, Hb 159 г/л, СОЭ 15 мм/ч, лимфоциты 22%, моноциты 8%, палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 65%, тромбоциты $225*10^{9}$/л.

Максимальный уровень тропонина Т в динамике на следующие сутки 12,8 пг/мл, максимальный уровень КФК 1200 ед/л, МВ 125 ед/л.

Глюкоза крови 3,5 ммоль/л.

Липидный обмен: холестерин 3 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,87 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 1 ммоль/л, триглицериды 0,72 ммоль/л.

Креатинин крови 101 мкмоль/л, билирубин 12,6 мкмоль/л, АСАТ 27 ед/л, АЛАТ 37 ед/л, щелочная фосфатаза 196 ед/л.

При обследовании, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), неспецифические дегенеративные изменения стенок аорты. Значимых нарушений функции клапанов сердца не выявлено. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Диастолическая дисфункция левого желудочка по релаксационному типу. Локальная сократимость левого желудочка характеризуется гипокинезией средних переднего и переднеперегородочного сегментов. Глобальная сократимость левого желудочка незначительно снижена — фракция выброса 53%. Левый желудочек: конечный диастолический размер (КДР) 50 мм, конечный систолический размер (КСР) 37 мм, конечный диастолический объем (КДО) 120 мл, конечный систолический объем (КСО) 59 мл. Левое предсердие: КСР 33 мм, КСО 50 мл. Правый желудочек: КДР 21 мм, правое предсердие: КСР 35 мм. Восходящая аорта 31 мм, корень аорты 35 мм. Клапаны сердца не изменены. Значимых нарушений функции аортального клапана не выявлено. Митральная регургитация: незначительная. Трикуспидальный клапан не изменен. Трикуспидальная регургитация: незначительная. Легочная артерия не расширена, систолическое давление в легочной артерии 32 мм рт. ст.

Учитывая отсутствие значимых кардиоваскулярных факторов риска у пациента (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия), особенности поражения коронарного русла: «сползающий» с аорты инфильтрат с равномерным сужением устьев ствола левой коронарной артерии и правой коронарной ветви заподозрен специфический характер поражения коронарных артерий.

Результаты дополнительных исследований.

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и коронарных артерий: визуализирован грудной отдел аорты, устья брахиоцефальных артерий. Стенка аорты в грудном отделе на всем протяжении циркулярно неравномерно утолщена: до 4 мм в восходящем отделе, на уровне дуги до 4 мм, в нисходящем отделе до 2,5 мм, на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного перешейка до 9 мм, имеет неоднородную структуру за счет кальцинатов (преимущественно на уровне синотубулярного перешейка). Признаков расслоения стенки, тромбоза просвета аорты не выявлено. Супрааортальные ветви в проксимальных сегментах обычного хода и положения, в устьях отмечается равномерное утолщение стенок брахиоцефальных артерий до 4,5 мм, левой общей сонной артерии до 2,5 мм, левой подключичной артерии до 3 мм, просветы проходимы, без стенозов. Коронарные артерии расположены обычно. В устье правой коронарной артерии, ствола левой коронарной и передней межжелудочковой артерий визуализируются стенты без признаков рестеноза. На остальном протяжении коронарные артерии без признаков стенозирующего поражения, проходимы. Патологического количества жидкости в перикарде не выявлено. Аорта на всем протяжении не расширена, диаметр аорты на уровне фиброзного кольца 23 мм, синусов Вальсальвы 34 мм, гребня 33 мм, на уровне бифуркации легочной артерии 31 мм, на уровне отхождения брахиоцефального ствола 31 мм, отхождения левой общей сонной артерии 31 мм, нисходящий отдел аорты 22 мм.

Заключение: КТ-картина мезоаортита может соответствовать сифилитическому поражению (рис. 2).

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачные. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурные, не расширены. Диафрагма расположена обычно. Синусы плевры свободные. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Рис. 2. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием аорты и ее ветвей больного С.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение мониторирования регистрировался синусовый ритм, отмечалась брадикардия в дневные часы. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в период бодрствования 65 уд/мин, в период ночного сна 57 уд/мин. Максимальная ЧСС 94 уд/мин, минимальная ЧСС 47 уд/мин. Критической брадикардии, клинически значимых пауз ритма не выявлено. Зарегистрированы единичная желудочковая экстрасистолия и две одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Транзиторное замедление электрической систолы. Значимой динамики по сегменту ST-T не выявлено.

Мультиспиральная компьютерная томография головы: срединные структуры головного мозга не смещены от средней линии. Участков с патологическими характеристиками плотности не отмечено. Структура базальных ганглиев сохранена. Желудочки мозга не расширены, симметричны, до 4 мм на уровне отверстия Монро, III желудочек 3 мм. Цистерны базальных отделов головного мозга не расширены. Сильвиевы цистерны и субарахноидальные пространства конвекситальной поверхности головного мозга лобно-теменных отделов не расширены, борозды четко контурируются. Гипофиз обычной формы. Ствол и мозжечок без очаговых изменений. Миндалины мозжечка находятся у входа в большое затылочное отверстие. *Заключение:* при исследовании структурных патологических изменений не обнаружено.

Результаты исследование крови на сифилис: ИФА положительный, КП=12,8; РМП 4+ (1/256); РПГА 4+.

Кровь на ВИЧ и гепатиты: HBSAg, anti HCV — отрицательный, ВИЧ — не выявлен.

С учетом данных обследования выполнялась консультация дерматовенеролога. Указаний в анамнезе на перенесенный сифилис нет, на учете у дерматовенеролога не состоит.

На основании полученных данных больному выставлен диагноз: «Кардиоваскулярный поздний сифилис. Сифилитический аортит, осложненный стенозом устьев венечных артерий. Острый передний инфаркт миокарда с зубцом Q. Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ствола левой коронарной и передней межжелудочковой артерий и правой коронарной ветви».

По назначению специалиста-дерматовенеролога начата специфическая подготовительная терапия доксициклином, макролидами. Продолжена медикаментозная терапия прасугрелом 10 мг в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки; с противовоспалительной целью назначен прием аторвастатина 40 мг в сутки, продолжен прием эналаприла, пантопразола.

Состояние пациента удовлетворительное, переносимость терапии удовлетворительная. Для дальнейшего лечения переведен в специализированный стационар.

Обсуждение. В настоящее время сифилис условно подразделяют на ранний (до двух лет с момента заражения) и поздний (более двух лет с момента заражения) [9].

Кардиоваскулярный сифилис — специфическое поражение сердца и сосудов (сифилитический мезоаортит и коронариит), возникающее вследствие развития инфекционно-аллергического процесса в миокарде и сосудистых оболочках на любой стадии сифилиса. Поздний кардиоваскулярный сифилис в 4–5 раз чаще встречается у мужчин в возрасте старше 40 лет, что в определенной степени связано с его поздней диагностикой [10, 11].

Утвердилось мнение врачей о том, что кардиоваскулярный сифилис достаточно редкое проявление заболевания, в связи с чем настороженность к этому наиболее опасному для жизни проявлению приобретенного сифилиса утратили не только кардиологи, терапевты, но и врачи-дерматовенерологи. Учитывая наблюдаемый в последние годы рост регистрации поздних проявлений сифилиса, вариабельность клинических проявлений заболевания, целью настоящего сообщения явилось привлечение внимания врачей различных специальностей к возможности ранней диагностики кардиоваскулярных его проявлений.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы встречается у большинства пациентов с сифилисом и происходит в период от 2–3 до 30 лет от начала заболевания [6, 10].

К наиболее типичному проявлению относится мезоаортит [12, 13]. Чаще всего при сифилисе поражается восходящая аорта и ее дуга, реже — нисходящий отдел аорты [6, 14]. Ранняя диагностика сифилитического мезоаортита и аневризмы аорты, в силу скудности клинических проявлений, сходства их с аналогичными поражениями другой этиологии и сложностью дифференциальной диагностики, представляет большие трудности.

Несмотря на имеющиеся сложности в диагностике сифилитического мезоаортита, характерная локализация и типичные изменения аорты (аневризматическое расширение аорты в области корня, восходящей части и дуги, выявление аортальной недостаточности) помогают предположить специфическую этиологию поражений [6, 8]. В большинстве публикуемых клинических наблюдений опорными пунктами для диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса явились выявление аневризмы аорты, поражение аортального клапана с формированием аортальной недостаточности, а в ряде случаев диагноз был поставлен на аутопсии при разрыве аневризмы аорты [6, 14].

Вместе с тем в наблюдаемом нами клиническом случае не выявлено аневризматического расширения аорты, поражения аортального клапана с формированием аортальной недостаточности, а специфическое поражение аорты (мезоаортит) обнаружено только при выполнении компьютерного томографического исследования, при котором установлено циркулярное утолщение стенки аорты в грудном отделе на всем протяжении.

Сифилитическое поражение устьев коронарных артерий, как и аневризма аорты, является осложнением мезоаортита.

В отличие от атеросклероза, при сифилитическом поражении аорты и венечных артерий воспалительный инфильтрат не распространяется по ходу коронарных артерий, а ограничивается их начальными участками с развитием устьевых стенозов, что может вследствие коронарного вазоспазма приводить к развитию острой или хронической коронарной недостаточности. Однако при сифилитическом стенозе устьев коронарных артерий инфаркт миокарда развивается достаточно редко, что обусловлено постепенным, на протяжении многих лет (3–5 лет от момента заражения), стенозированием устьев венечных артерий. Это создает условия для развития коллатерального кровообращения [6, 15].

Несмотря на редкость развития инфаркта миокарда при сифилитическом поражении коронарных артерий, в наблюдаемом нами случае заболевание

дебютировало с развития острого коронарного синдрома, что согласуется с данными других исследователей.

В современной литературе описаны случаи развития инфарктов миокарда в молодом возрасте в отсутствие классических факторов кардиоваскулярного риска, у которых впоследствии был диагностирован поздний кардиоваскулярный сифилис [15]. В описанном нами наблюдении отмечено классическое течение инфаркта миокарда, и только при проведении коронароангиографии выявлены специфические устьевые поражения коронарных артерий.

Анамнестические указания на перенесенный в прошлом сифилис, имеющие большое значение в диагностике поздних его осложнений, встречаются не так часто — только у 40% больных [10]. В описываемом нами случае у пациента также отсутствовали указания на перенесенный в прошлом сифилис, что затрудняло постановку диагноза.

Положительные результаты серологических реакций на сифилис в сочетании с данными инструментальных исследований (ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием аорты и ее ветвей, инвазивная коронароангиография) позволили установить правильный диагноз.

По нашему мнению, для решения проблемы своевременной диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса необходимо в первую очередь вновь сформировать у врачей-интернистов утраченную в последние годы настороженность в отношении возможности возникновения специфических поражений сердечно-сосудистой системы как у пациентов с впервые выявленным заболеванием, так и у леченных в прошлом по поводу сифилиса.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует сложности, связанные с диагностикой позднего кардиоваскулярного сифилиса. Выяснились следующие особенности данного случая: длительное латентное течение заболевания; «кардиальная» маска дебюта заболевания (развитие острого инфаркта миокарда); специфика поражения крупных артерий (наибольшие изменения выявлены не в аорте, а в коронарных артериях (устьевое поражение)). Кроме того, у пациента не выявлено поражение аортального клапана (аортальная недостаточность), что более типично для сифилитического поражения сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Novikov YuA. To the history of study of cardiovascular syphilis. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology 2008; 6 (5): 4–8. Russian (Новиков Ю.А. К истории изучения кардиоваскулярного сифилиса. Клиническая дерматология и венерология 2008; 6 (5): 4–8).
2. Zeldin VE. Lesions of the cardiovascular system in visceral syphilis. Vestnik dermatologii i venerologii 1974; (8): 39–44. Russian (Зельдин В.Е. Поражения сердечно-сосудистой системы при висцеральном сифилисе. Вестник дерматологии и венерологии 1974; (8): 39–44).
3. Astvatsaturov KR. Syphilis, its diagnosis and treatment. Moscow: Meditsina, 1971; 125 p. Russian (Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. М.: Медицина 1971; 125 с.).
4. Kubanov AA, Bogdanova EV. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in different groups of the adult population in the Russian Federation in 2011–2019. Infectious Diseases. 2020; 18 (4): 58–73. Russian (Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах. Инфекционные болезни 2020; 18 (4): 58–73).
5. Potekaev NN, Frigo NV, Almazova AA, Lebedeva GA. Siphilis epidemiology under modern conditions. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology 2015; 1: 22–34. Russian (Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. Клиническая дерматология и венерология 2015; 1: 22–34).
6. Krasnoselskikh TV, Sokolovskiy EV, Lonshakova-Medvedeva AYu, Petukhova DI. Late cardiovascular syphilis. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017;6: 67–78. Russian (Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., Лоншакова-Медведева А.Ю., Петухова Д.И. Поздний кардиоваскулярный сифилис. Вестник дерматологии и венерологии 2017; 6: 67–78).
7. Loseva OK, Zalevskaya OV, Gaganov LE, Pavlova TV. Fatal Case of Late Cardiovascular Syphilis. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology 2016; (4): 19–25. Russian (Лосева О.К., Залевская О.В., Гаганов Л.Е., Павлова Т.В. Клинический случай позднего кардиоваскулярного сифилиса со смертельным исходом. Клиническая дерматология и венерология 2016; (4): 19–25).
8. Roberts WC, Ko JM, Vowels TJ. Natural History of Syphilitic Aortitis. Am J Cardiol 2009; 104 (11): 1578–87.
9. Krasilskikh TV, Sokolovskyi EV. Modern standards for diagnosis of syphilis: comparison of Russian and foreign recommendations (I message). Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 23–41. Russian (Красильских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных рекомендаций (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии 2015; 2: 23–41).
10. Loseva OK, Chistyakova TV, Lebedeva GA, Kisel OV. The detection and diagnosis of cardiovascular syphilis in Moscow. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology 2013; (3): 30–47. Russian (Лосева О.К., Чистякова Т.В., Лебедева Г.А., Кисель О.В. Выявление и диагностика кардиоваскулярного сифилиса в Москве. Клиническая дерматология и венерология 2013; (3): 30–47).
11. Federal Guidelines for the Management of Patients with Syphilis. Moscow, 2015; 45 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015; 45 с.).
12. Liu J, Yuan Q, Golamaully R, Gong T. Syphilitic Aortitis Complicated by Multiple Aortic Aneurysms: Findings of Multidetector CT. Int J Cardiovasc Imaging 2011; 27 (5): 695–9.
13. Krivosheev AB, Nadeev AP, Kuimov AD, Travin MA. Cardiovascular syphilis (current state of the problem and analysis of own observations). Therapeutic Archive Journal 2019; 91 (11): 81–5. Russian (Кривошеев А.Б., Надеев А.П., Куимов А.Д., Травин М.А. Кардиоваскулярный сифилис (современное состояние проблемы и анализ собственных наблюдений). Терапевтический архив 2019; 91 (11): 81–5). DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000246.
14. Roberts WC, Lensing FD, Kourlis HJr, et al. Full Blown Cardiovascular Syphilis with Aneurysm of the Innominate Artery. Am J Cardiol 2009; 104 (11): 1595–600.
15. Loseva OK, Prelovskaya GYu, Kisel OV. Myocardial Infarction and Syphilis. Consilium Medicum: Dermatology 2009; (3): 39–42. Russian (Лосева О.К., Преловская Г.Ю., Кисель О.В. Инфаркт миокарда и сифилис. Consilium Medicum: Дерматология 2009; (3): 9–42).

УДК [616.98:578.834.1] -08–039.57–06 Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ЧЕРЕЗ ОДИН МЕСЯЦ ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

Д.А. Тяпкина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка;* ***А.А. Бородай*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка;* ***А.Р. Тяпаева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии;* ***О.Н. Семенова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук;* ***Е.А. Наумова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии, доктор медицинских наук.*

FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN OUTPATIENTS ONE MONTH AFTER THEIR RECOVERY

D.A. Tyapkina *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Student;* ***A.A. Boroday*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Student;* ***A.R. Tyapayeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Postgraduate at the Department of Faculty Therapy;* ***O.N. Semenova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant at the Department of Faculty Therapy, PhD;* ***E.A. Naumova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Faculty Therapy, DSc.*

Дата поступления — 16.08.2021 г. Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Тяпкина Д.А., Бородай А.А., Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Наумова Е.А. **Особенности клинико-лабораторных проявлений COVID-19 у пациентов амбулаторного звена через один месяц после выздоровления. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 587–593.**

Цель: выявить у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), переболевших COVID-19, динамические изменения клинико-лабораторных и психологических проявлений заболевания через 1 месяц после выздоровления. *Материал и методы.* Среди 54 пациентов с ССЗ, находящихся на амбулаторном лечении с подтвержденным COVID-19, проведено анкетирование. Через 1 месяц после их выздоровления проводили: опрос относительно сохраняющихся клинических проявлений; физикальный осмотр; лабораторно-инструментальную диагностику; тестирование по шкале HADS и шкале Бека. Согласились 34 пациента. *Результаты.* Наиболее часто болели люди в возрасте 45–82 лет. Через месяц после лечения отмечается уменьшение числа пациентов с симптомами поражения дыхательной системы, но сохраняются симптомы поражения других систем: 41,2% — дестабилизация артериального давления, 52,9% — нарушения сна, 58,8% — снижение памяти, 94,1% — снижение толерантности к физическим нагрузкам. При оценке психических свойств личности обнаружено, что у 29,4% респондентов имеется субклинически и клинически выраженная депрессия. *Заключение.* В течение одного месяца после лечения становится меньше пациентов с кашлем, одышкой, заложенностью и болью в грудной клетке, но у них сохраняются проявления со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. У некоторых лиц после выздоровления появились новые симптомы: одышка при физической нагрузке или в покое, отеки нижних конечностей, тахикардия, выпадение волос, неустойчивость или «шаткость» при ходьбе.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания.

Tyapkina DA, Boroday AA, Tyapayeva AR, Semenova ON, Naumova EA. **Features of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 in outpatients one month after their recovery. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 587–593.**

Objective: to identify in patients with cardiovascular diseases (CVD), who underwent COVID-19, dynamic changes in clinical, laboratory and psychological manifestations of the disease one month after their recovery. *Material and Methods*. A survey was conducted among 54 CVD outpatients with confirmed COVID-19. One month after their recovery, the following was carried out: a survey about the persisting clinical manifestations; physical examination; laboratory and instrumental diagnostics; testing according to the HADS scale and the Beck scale. 34 patients agreed. *Results.* People aged 45–82 years were most often ill. A month after treatment, there is a decrease in the number of patients with symptoms of respiratory system damage, but symptoms of damage to other systems persist: 41.2% — destabilization of blood pressure, 52.9% — sleep disorders, 58.8% — memory loss, 94.1% — decreased exercise tolerance. When assessing the mental properties of a person, it was found that 29.4% of respondents have subclinical and clinically severe depression. *Conclusion.* Within one month after treatment, there are fewer patients with cough, shortness of breath, congestion and chest pain, but they still have manifestations from the nervous and cardiovascular systems. Some individuals, after recovery, developed new symptoms: shortness of breath on exertion or at rest, swelling of the lower extremities, tachycardia, hair loss, unsteadiness or “unsteadiness” when walking.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases.

Введение. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемию COVID-19 чрезвычайной ситуацией, а уже 11 марта распространение вируса приобрело характер пандемии [1]. Большинство людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выздоравливают, но в последнее время появились данные о длительном сохранении у переболевших полиорганных симптомов и осложнений, количество которых с каждым днем возрастает [2].

Ответственный автор — Семенова Ольга Николаевна
Тел.: +7 (917) 2112413
E-mail: semenova280484@yandex.ru

По данным литературы, постковидный синдром — это заболевание лиц, перенесших COVID-19, у которых симптомы проявляются через 12 и более недель после постановки диагноза [2].

Помимо постковидного синдрома существует понятие Long-COVID. Некоторые авторы считают, что постковидный синдром и Long-COVID являются объединенным понятием [3], другие предполагают, что это два совершенно разных понятия [4]. Встречается мнение, что постковидный синдром является составной частью Long-COVID, включая как продолжающийся симптоматический синдром COVID-19 (возникает от 4

до 12 недель после выздоровления), так и постковидный синдром (через 12 и более недель) [3].

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) входят в группу риска остаточных явлений, осложнений COVID-19, особенно в совокупности с такими факторами риска, как сахарный диабет (СД) и ожирение [5]. Исследования по изучению клинических проявлений после перенесенной новой коронавирусной инфекции у данной категории больных представляют наибольший интерес, в том числе у пациентов амбулаторного звена.

Цель: выявить у пациентов с ССЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме в амбулаторных условиях, динамические изменения клинических, лабораторных и психологических проявлений заболевания через 1 месяц после выздоровления.

Материал и методы. Первый этап исследования проведен среди пациентов с ССЗ, находящихся на амбулаторном лечении в поликлиниках Саратова с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (выделение РНК-вируса SARS-CoV2 методом ПЦР), которые согласились на дальнейшее участие в телефонном анкетировании для изучения течения их заболевания. Согласившимся 54 пациентам звонили интервьюеры, задавая вопросы о симптомах новой коронавирусной инфекции у опрашиваемых граждан, о течении заболевания и назначенной им терапии. Анализировались также данные амбулаторной карты пациента, данные лабораторно-инструментальных методов обследования. Критерии включения: пациенты 18–85 лет с ССЗ (артериальная гипертония (АГ), стабильная стенокардия напряжения, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность NYHA I–III), находящиеся на амбулаторном лечении с подтвержденной методом ПЦР-диагностики коронавирусной инфекцией COVID-19. Критерии исключения: нежелание участвовать в исследовании, невозможность заполнить информированное согласие самостоятельно, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) NYHA IV, дыхательная недостаточность III степени. С пациентами проводилась беседа по телефону: сбор анамнеза жизни, анамнеза ССЗ и детальный расспрос о клинической картине и особенностях течения коронавирусной инфекции.

Для достижения намеченного результата создана специальная анкета, которая содержала 48 вопросов, основными из которых были вопросы о наличии у пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС); сроках, в которые пациенты болели новой коронавирусной инфекцией COVID-19; степени тяжести заболевания; симптомах; назначенных препаратах и эффективности лечения. В анкете также были вопросы о социальном статусе респондентов; лекарствах, принимаемых по поводу ССЗ; их дозировке, регулярности и кратности применения; следовании врачебным рекомендациям и рекомендациям Роспотребнадзора по профилактике новой коронавирусной инфекции.

На втором этапе исследования все пациенты через 1 месяц после выздоровления были приглашены в клинический центр Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России для сбора жалоб после перенесенного заболевания, физикального осмотра, проведения лабораторных исследований, заполнения опросников. С пациентами проводилась беседа относительно сохраняющихся клинических проявлений перенесенной коронавирусной инфекции, длительности сохранения симптоматики, продолжительности периода восстановления. Всем пациентам выполнялся забор крови для проведения общеклинического и биохимического анализов крови, осуществлялась регистрация электрокардиограммы, а также было предложено заполнить Госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, Шкалу оценки тревоги Бека. Посетили центр только 34 респондента; 20 (37%) пациентов отказались от повторного участия в исследовании по личным соображениям.

Проведение данного исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Обработка полученных результатов производилась с использованием программы Excel и Statistica-8. Рассчитаны максимальные и минимальные значения. Качественные признаки представлены в виде относительных величин (%). Применялся метод кросс-табуляции с применением критерия χ^2. Различия считались значимыми при уровне $p<0,05$. С целью уточнения нормальности распределения использован критерий Шапиро — Уилка. Все изучаемые и описываемые в данной работе параметры имели распределение, близкое к нормальному.

Результаты. На момент включения в исследование наиболее часто болели мужчины и женщины в возрасте 45–82 лет. Все пациенты, находившиеся на амбулаторном лечении, имели легкую степень тяжести заболевания, согласно Временным рекомендациям Министерства здравоохранения РФ 9-го пересмотра. Через 1 месяц после телефонного анкетирования посетили клинический центр СГМУ 34 пациента, среди которых 16 мужчин и 18 женщин.

В нашем исследовании по распространенности ССЗ первое место занимают: АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Среди сопутствующей патологии наиболее часто выявлялись: ожирение, СД, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания щитовидной железы (табл. 1).

Оценивалось амбулаторное лечение COVID-19 у пациентов. Установлено, что 30 (88,2%) респондентам были назначены антибактериальные препараты, причем 16 (47,1%) пациентов принимали более одного антибактериального препарата за курс лечения; 20 (58,8%) пациентов принимали витамины; 8 (23,5%) — глюкокортикостероиды; 4 (11,8%) — секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей; 14 (41,2%) — нестероидные противовоспалительные препараты, анилиды и анилиды в комбинациях. Антикоагулянты были назначены 20 (58,8%) пациентам, причем 4 пациента принимали два антикоагулянта одновременно. Кроме того, респонденты принимали противовирусные препараты — 22 (64,7%), а двое из них принимали два противовирусных препарата. Пациентам были назначены также интерфероны — 10 (29,4%); средства, нормализующие микрофлору кишечника, в комбинациях — 2 (5,9%); Н1-антигистаминные средства — 4 (11,8%); детоксицирующие средства, включая антидоты, — 2 (5,9%).

Пациенты в качестве базовой терапии ССЗ принимали: диуретики — 10 (29,4%); селективные β_1-адреноблокаторы — 12 (35,3%); ингибиторы АПФ — 6 (17,7%); антагонисты рецепторов ангиотензина II — 8 (23,5%); блокаторы кальциевых каналов — 4 (11,8%); комбинированные гипотензивные препараты — 6 (17,6%); агонисты I1-имидазолиновых рецепторов — 4 (11,8%); статины — 4 (11,8%);

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, n (%)

Характеристика	Через 1 месяц после лечения (n=34)	
	n	%
Половой состав		
Мужчины	16	47,1
Женщины	18	52,9
Возрастной состав		
41–50 лет	4	11,8
51–60 лет	6	17,7
61–70 лет	14	41,2
71–85 лет	10	29,4
Клиническая характеристика по сердечно-сосудистой патологии и факторы риска		
Артериальная гипертония	34	100
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения)	14	41,2
Хроническая сердечная недостаточность	4	11,8
Сахарный диабет	4	11,8
Ожирение	16	47,1
Другие заболевания		
Бронхиальная астма	6	17,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	4	11,8
Заболевания щитовидной железы	2	5,9

антиаритмические средства — 4 (11,8%); антиагрегантные средства — 8 (23,5%); антикоагулятны непрямого действия — 2 (5,9%); антигипоксанты и антиоксиданты — 2 (5,9%). При этом только у 12 (35,3%) пациентов была назначена монотерапия; 18 (52,9%) принимали два и более препаратов из разных групп; 4 (17,8%) пациента не смогли точно назвать препараты, которые принимают, или не принимали лекарственные средства.

У пациентов за время амбулаторного лечения выявлены симптомы, свидетельствующие о поражении различных систем и органов. Установлены характерные признаки коронавирусной инфекции: сухой кашель, одышка, чувство заложенности в грудной клетке, боли при дыхании, потеря обоняния.

Наблюдались и другие проявления COVID-19: со стороны нервной системы, изменения со стороны кожных покровов и другие проявления, что отражено в табл. 2.

Таблица 2

Изменение симптомов в системах органов через 1 месяц после амбулаторного лечения по сравнению с периодом амбулаторного лечения, n (%)

Симптом	Во время амбулаторного лечения (n=54), n (%)	Через 1 месяц после лечения (n=34), n (%)	p
Дыхательная система			
Кашель	32 (59,3)	8 (23,5)	p=0,001
Одышка	34 (63)	26 (76,5)	p=0,185
Заложенность в грудной клетке	24 (44,4)	0 (0)	p<0,001
Боль при дыхании	16 (29,6)	0 (0)	p<0,001
Нервная система			
Чувство страха и тревожности	26 (48,2)	10 (29,4)	p=0,081
Нарушения сна	38 (70,4)	18 (52,9)	p=0,097
Головокружение	26 (48,2%)	0 (0)	p<0,001
Сильные головные боли	12 (22,2%)	0 (0)	p=0,003
Дезориентация в месте и времени	4 (7,41)	0 (0)	p=0,104
Парестезии	2 (3,7)	2 (5,9)	p=0,632
Снижение/исчезновение обоняния	34 (40,7)	6 (17,7)	p<0,001

Окончание табл. 2

Симптом	Во время амбулаторного лечения (n=54), n (%)	Через 1 месяц после лечения (n=34), n (%)	p
Снижение/исчезновение вкуса	27 (50)	6 (17,7)	p=0,023
Снижение/исчезновение слуха	18 (33,3)	0 (0)	p<0,001
Кожа			
Боль при касании	4 (7,4)	0 (0)	p=0,104
Сухость	4 (7,4)	8 (23,5)	p<0,001
Покалывания	6 (11,1)	0 (0)	p=0,044
Высыпания	8 (14,8)	0 (0)	p=0,018
Зуд	14 (25,9)	0 (0)	p=0,001
Другие симптомы			
Повышение температуры тела	52 (96,3)	0 (0)	p<0,001
Слабость	52 (96,3)	34 (100)	p=0,256
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	48 (88,9)	32 (94,1)	p=0,782
Потеря аппетита	6 (11,1)	10 (29,4)	p=0,03
Миалгия	40 (74,1)	6 (17,6)	p<0,001
Боль в суставах	36 (66,7)	0 (0)	p<0,001

Изменения со стороны нервной системы проявлялись в виде чувства страха и тревожности, нарушения сна, снижения памяти, головокружения, нарушения ориентации в месте и времени и в виде выраженных головных болей, которые не купировались анальгетиками и НПВС. Учитывалась динамика клинических проявлений новой коронавирусной инфекции через месяц после амбулаторного лечения. Установлено частичное или полное исчезновение некоторых симптомов, а также длительное их персистирование. При оценке динамики изменений нарушений со стороны нервной системы установлено длительное сохранение симптомов.

У пациентов через месяц после амбулаторного лечения наиболее часто отмечались нарушения сна: в виде частых ночных пробуждений (2 (5,9%)), долгого засыпания (10 (29,4%)), тревожных снов (2 (5,9%)), сонливости (16 (47,1%)), причем нарушения сна через месяц встречались на 17,5% реже, чем во время лечения. Лидирующие позиции заняли также жалобы на снижение памяти через 1 месяц после амбулаторного лечения. Чувство страха и тревожности стали отмечаться в 1,6 раза реже, чем во время амбулаторного лечения. Стоит обратить внимание на то, что жалобы на снижение или отсутствие вкуса и обоняния присутствовали на 23 и 32,3% реже соответственно через 1 месяц после лечения. У двух пациентов отмечается сохранение парестезий.

Выделены группы симптомов, которые не были обнаружены у пациентов через месяц после амбулаторного лечения новой коронавирусной инфекции, но наблюдались во время болезни: нарушения слуха, головокружения, сильные головные боли, чувство дезориентации во времени и пространстве.

Оценка динамики изменений со стороны дыхательной системы показала, что у пациентов отмечается исчезновение или уменьшение выраженности отдышки и кашля, которые были во время амбулаторного лечения. Полное исчезновение данных симптомов отметили 18 (52,9%) и 2 (5,9%) пациентов соответственно. 22 (64,7%) респондентов отметили снижение выраженности одышки, а 4 (11,8%) наблюдают ухудшение выраженности одышки. Чувство заложенности в грудной клетке и боль при дыхании не установлены у пациентов через месяц после амбулаторного лечения; во время болезни наблюдались у 40 (74,1%).

Констатируется также сохранение прочих проявлений новой коронавирусной инфекции. На амбулаторном этапе лечения снижение толерантности к физическим нагрузкам отмечалось у 48 (88,9%) пациентов. Через месяц процентное соотношение пациентов с данными жалобами увеличилось до 94,1% (32 пациента), причем незначительное снижение толерантности к физическим нагрузкам отметили 16 (47,1%) пациентов, умеренное и выраженное снижение — 10 (29,4%) и 4 (11,8%) соответственно. Сохранение небольшой слабости отмечали все пациенты через месяц после амбулаторного лечения.

Регистрировалось увеличение пациентов с жалобами на отсутствие аппетита: при амбулаторном лечении данные жалобы имели 6 (11,1%) пациентов, а через месяц уже 10 (29,4%). Оценивались и такие изменения аппетита, как увеличение (16 (47,1%)), уменьшение (10 (29,4%)) по сравнению с периодом амбулаторного лечения. У 8 (23,5%) пациентов аппетит не изменился.

Учитывались изменения в массе тела. Так, изменение в весе наблюдались у 30 (88,2%) пациентов: у 4 (11,8%) потеря веса, у 18 (52,9%) небольшая прибавка (3–5 кг), у 8 (23,5%) умеренный набор массы тела (5–7 кг). И всего у 4 (11,8%) пациентов не было значительных изменений веса.

В ходе бесед выявлено, что некоторые из симптомов поражения систем органов ранее не были зарегистрированы на амбулаторном этапе, что отражено в табл. 3. Установлено, что у 2 (5,9%) пациентов возникла одышка при физической нагрузке или в покое; у 2 (5,9%) — отеки нижних конечностей; у 10 (29,4%) — тахикардия; 2 (5,9%) респондентов предъявляли жалобы на сильное выпадение волос (чаще это были женщины); 2 (5,9%) заметили появление неустойчивости или «шаткости» при ходьбе.

Общее самочувствие, по субъективной оценке пациентов, улучшилось у 16 (47,1%), незначительно улучшилось у 14 (41,2%) и не изменилось у 4 (11,8%); ухудшения самочувствия ни один из пациентов не отметил. Также проводился опрос о выявленных неблагоприятных событиях, причинах обращения за медицинской помощью (если они были). 12 (35,3%) человек после амбулаторного лечения новой коронавирусной инфекции обращались за медицинской помощью, из них 2 (16,7%) были осмотрены пульмонологом, 4 (11,8%) обращались по поводу гипертонического криза, 2 (16,7%) по поводу экстрасистолии. Кроме того, 2 (16,7%) пациента проходили реабилитацию после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В течение первого месяца чаще всего регистрировалась дестабилизация артериального давления (АД) в виде эпизодов его повышения и снижения в течение суток: 14 (41,2%). Часто встречалась дестабилизация АД по типу гипертонического криза: 4 (11,8%). У 2 (5,9%) пациентов зарегистрирована гипотония. Менее чем у половины пациентов (14 (41,2%)) не наблюдались нарушения со стороны ССС (табл. 4).

Оценка психологических особенностей во время визита в клинический центр

Уровень тревоги и депрессии оценивался только через месяц после амбулаторного лечения, что обусловлено невозможностью проведения данного исследования во время болезни посредством телефонных звонков.

По итогам заполнения Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS установлено, что у 24 (70,6%) отсутствуют достоверно выраженные симптомы тревоги и депрессии, у 6 (17,7%) пациентов присутствуют субклинически выраженные тревога и депрессия. Лишь у 4 (11,8%) депрессия и тревога клинически выражены, что отражено в табл. 5.

При исследовании уровня тревоги у пациентов через 1 месяц после амбулаторного лечения по данным Шкалы Бека выявлено, что у 18 (52,9%) пациентов отсутствуют депрессивные симптомы,

Таблица 3

Новые симптомы в течение 1 месяца после амбулаторного лечения, n, %

Симптом	n	%
Сердечно-сосудистая система		
Одышка при физической нагрузке	2	5,9
Отеки нижних конечностей	2	5,9
Нервная система		
«Шаткость» походки	2	5,9
Нарушение координации	2	5,9
Нарушения вкуса	6	17,7
Апатия	2	5,9
Другие симптомы		
Изменение веса	30	88,2
Выпадение волос	2	5,9
Артралгия	2	5,9
Миалгия	6	17,7
Слабость и дрожь в ногах	2	5,9
Нервозность	2	5,9
Нарушение аккомодации	2	5,9

Таблица 4

Неблагоприятные события в течение месяца после амбулаторного лечения, n, %

Событие	n	%
Гипертонический криз	4	11,8
Эпизоды гипотонии	2	5,9
Дестабилизация АД и тахикардия	14	41,2

Таблица 5

Уровень тревоги и депрессии по шкале HADS через 1 месяц после амбулаторного лечения, n, %

Признак	n	%
Отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии	24	70,6
Субклинически выраженные тревога и депрессия	6	17,7
Клинически выраженная тревога и депрессия	4	11,8

Таблица 6

Изменения показателей крови через 1 месяц после амбулаторного лечения, n (%)

Показатель	Через 1 месяц после амбулаторного лечения (n=34)
Эритроцитоз (содержание эритроцитов >5,5x10^{12}/л)	4 (11,8%)
Гипергликемия (глюкоза крови >6,0 ммоль/л)	16 (47,1%)
Гипогликемия (глюкоза крови <3,33 ммоль/л)	2 (5,9%)
Лейкопения (уровень лейкоцитов <4x10^{9}/л)	2 (5,9%)
Ускорение СОЭ (>10 мм/ч для мужчин и >15 мм/ч для женщин)	16 (47,1%)
Повышение креатинина (креатинин крови >106 мкмоль/л)	4 (11,8%)
Повышение мочевины (мочевина крови >8,3 ммоль)	6 (17,7%)
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5 ммоль/л)	10 (29,4%)
Гипохолестеринемия (общий холестерин <3,6 ммоль/л)	2 (5,9%)
Повышение уровня ЛПНП (>4,79 ммоль/л для мужчин и >4,51 ммоль/л для женщин)	6 (17,7%)
Снижение уровня ЛПВП (<0,72 ммоль/л для мужчин и <0,86 ммоль/л для женщин)	2 (5,9%)

у 6 (17,7%) фиксируется небольшой уровень тревоги, а у 10 (29,4%) он умеренно выражен.

Анализ лабораторных показателей

На этапе включения пациентов лабораторные исследования не выполнялись в связи с тем, что забор крови у амбулаторных пациентов в период разгара новой коронавирусной инфекции не предусмотрен. Лабораторные показатели наглядно представлены в табл. 6.

Через 1 месяц после амбулаторного лечения у 16 (47,1%) пациентов выявлена гипергликемия, как среди лиц с СД в анамнезе (4 (11,8%)), так и без него (30 (88,2%)), что отражено в табл. 6. Гипогликемия установлена у 2 (5,9%) пациентов. Обнаружены такие отклонения от нормы, как эритроцитоз — у 4 (11,8%) и лейкопения — у 2 (5,9%) пациентов.

В общеклиническом анализе крови чаще всего выявлялось ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ): 16 (47,1%).

Установлены также изменения в биохимическом анализе крови. У 4 (11,8%) пациентов обнаружено повышение креатинина, у 6 (17,7%) повышение мочевины. Выявлены отклонения содержания холестерина в крови: у 10 (29,4%) пациентов верифицирована гиперхолестеринемия, а у 2 (5,9%) гипохолестеринемия.

У некоторых пациентов имелись признаки дислипидемии: повышение уровня ЛПНП обнаружено у 6 (17,7%) пациентов и снижение уровня ЛПВП у 2 (5,9%).

Обсуждение. Проведенное нами исследование имело ограничения. Во-первых, участвовало небольшое количество пациентов, некоторые из них отказались от дальнейшего участия. Во-вторых, существовали трудности в общении с амбулаторными пациентами, некоторые из них не имели возможности приехать после выздоровления для проведения лабораторных и инструментальных методов исследований. Однако с учетом наибольшей распространенности COVID-19 у пациентов, страдающих ССЗ, нельзя не отметить ценность данной категории пациентов, в особенности перенесших заболевание в легкой форме.

При анализе пациентов, принявших участие в данном исследовании, обращает на себя внимание следующее: как правило, это люди старшей возрастной группы, которые страдают такими ССЗ, как АГ, ИБС, ХСН, а среди сопутствующей патологии у них наиболее часто встречаются ожирение, СД, БА, ХОБЛ, заболевания щитовидной железы. Таким образом, пациенты нашего исследования очень похожи на респондентов других проведенных исследований пациентов, перенесших COVID-19 [6].

Ведущее место в клинической картине занимают наиболее часто описываемые симптомы новой коронавирусной инфекции: сухой кашель, одышка, чувство заложенности в грудной клетке, боли при дыхании, потеря обоняния. При этом у большинства респондентов отмечались многочисленные проявления со стороны нервной системы. В литературных источниках часто описываются многообразные неврологические проявления COVID-19: головная боль, миалгии, повышенная утомляемость, слабость, спутанность сознания, головокружение [7], что является плохим прогностическим признаком [8]. При новой коронавирусной инфекции существует много совершенно разнообразных проявлений со стороны нервной системы. Патофизиологические механизмы нарушений со стороны нервной системы могут быть представлены чрезмерным иммунным ответом — «цитокиновым штормом», а также повышением проницаемости (гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)) [2]. Развитие энцефалопатии, миопатии, нейропатии может быть обусловлено гипоксией, респираторным и метаболическим ацидозом, дисрегуляцией гомеостаза вследствие органной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами [9]. Кроме того, обнаружено, что SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 и вызывает повышение АД (основной фактор риска острого нарушения мозгового кровообращения). Через эндотелий капилляров вирус может повреждать ГЭБ [10]. Возникающие тревога и депрессия могут быть результатом или непосредственного поражения центральной нервной системы, или длительной социальной изоляции.

У некоторых пациентов через месяц после лечения сохранялись симптомы заболевания, что может быть связано с остаточным воспалением (фаза реконвалесценции), повреждением органов, а также с социальной изоляцией [2]. У пациентов, перенесших COVID-19, в долгосрочной перспективе поражаются многие системы организма: сердечно-сосудистая, дыхательная, мочевыделительная, нервная.

E. M. Amenta с соавт. предлагают разделить постковидные проявления на три категории: остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления; органная дисфункция, которая сохраняется после выздоровления; новые симптомы и синдромы,

которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции [2].

Механизмы, определяющие осложнения со стороны ССС при постковидном синдроме, включают вирусную инвазию, дисрегуляцию в системе АПФ/АПФ2, хронический воспалительный ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца. Новая коронавирусная инфекция может также провоцировать развитие аритмий из-за повышенного катехоламинергического состояния, а также повышенного уровня в крови провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 и TNF-α. У переболевших высока вероятность развития повреждения миокарда, связанного с кардиотоксичностью применяемых лекарственных препаратов. Например, применяемый ранее гидроксихлорохин вызывает удлинение интервала QT [11].

В ходе беседы также выявлено, что некоторые из симптомов поражения систем органов ранее, на момент амбулаторного лечения, не были зарегистрированы: одышка при физической нагрузке или в покое, отеки нижних конечностей, тахикардия, сильное выпадение волос, появление неустойчивости или «шаткости» при ходьбе. Выявленную спустя 1 месяц одышку, с одной стороны, можно расценить как проявление поражения непосредственно дыхательной системы, а с другой — как проявление уже имеющегося ССЗ или его ухудшения либо как явление миокардита после перенесенной вирусной инфекции, что несомненно требует дальнейшего изучения и внимания. Выпадение волос не имеет четкого этиологического объяснения. Теория «телогенового» выпадения волос, которая является малоизученной темой, а также централизация кровообращения и гибель волосяных фолликулов требуют дальнейшего изучения и могут указывать на возникновение «постковидного синдрома».

В общеклиническом анализе крови чаще всего выявлялось ускорение СОЭ, что может указывать на наличие остаточного воспаления. Фиксируется большое количество пациентов с гиперхолестеринемией. Это может являться, с одной стороны, проявлением имеющейся хронической патологии, а с другой — влиянием COVID-19, что требует дальнейшего наблюдения.

К сожалению, на одной изученной группе пациентов нельзя делать однозначных заключений. Проведенное исследование является нашей самостоятельной оценкой. Изложенные симптомы и синдромы в существующей на сегодняшней день литературе трактуются по-разному. У одних пациентов возникает большое многообразие симптомов со стороны нескольких органов и систем, у других наблюдается поражение только одной системы.

Со стороны ССС у респондентов возникало обилие разнообразных проявлений: во-первых, их отяготило наличие самого ССЗ, во-вторых, возможна низкая приверженность к лечению ССЗ, в-третьих, возможно влияние принимаемых во время терапии лекарственных препаратов. Кроме того, такая ситуация требует уточнения в рамках течения самого COVID и постковидного синдрома.

Заключение. В течение одного месяца после лечения у большинства респондентов наблюдается стабилизация состояния: уменьшение числа пациентов с кашлем, одышкой, заложенностью и болью в грудной клетке. Но сохраняются проявления со стороны нервной и ССС: дестабилизация АД, гипотония, гипертонический криз, частые ночные пробуждения, долгое засыпание, тревожные сны, сонливость, снижение памяти, чувство страха и тревожности. У некоторых пациентов после выздоровления появились новые симптомы: одышка при физической нагрузке или в покое, отеки нижних конечностей, тахикардия, сильное выпадение волос, появление неустойчивости или «шаткости» при ходьбе. Обилие симптомов со стороны ССС может быть результатом прогрессирования имеющегося ССЗ, низкой приверженности к лечению и токсического действия лекарственных препаратов, а также проявлением постковидного синдрома, что требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках проекта перспективных научных исследований ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России совместно с Самаркандским государственным медицинским институтом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № INTI-SARGMU-SAMGMI-2021–03 «Прогноз развития и персонализированная терапия ССЗ у пациентов, в том числе перенесших COVID-19, на основании исследования клинико-лабораторных, психосоциальных факторов и использования информационных технологий».

References (Литература)

1. Sizova EN, Shmakova LN, Vidyakina EV. Medical ecology of SARS-CoV-2 (literature review). Vyatka Medical Bulletin 2020; 3 (67): 98–103. Russian (Сизова Е.Н., Шмакова Л.Н., Видякина Е.В. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы). Вятский медицинский вестник 2020; 3 (67): 98–103). DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10115.

2. Ivannikov AA, Esaulenko AN, Vasilchenko MK, et al. COVID-19 and cardiovascular system. Part II: Post-COVID syndrome. Emergency Medical Care: Russian Sklifosovsky Journal 2021; 10 (2): 248–58. Russian (Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Ч. II: Постковидный синдром. Неотложная медицинская помощь: Журнал им. Н.В. Склифосовского 2021; 10 (2): 248–58). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258.

3. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon?: 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. ERJ Open Res 2021; 7 (2): 00141–2021. DOI: 10.1183/23120541.00141–2021.

4. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection on an outpatient basis in the acute phase and with post-COVID syndrome [Electronic resource]. URL: https://guidelines.mgnot.ru/v²_2021The link is active on 27.09.2021.

5. Zhou Y, Chi J, Lv W, et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diabetes Metab Res Rev 2021; 37 (2): e3377. DOI: 10.1002/dmrr. 3377.

6. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. Russian Journal of Cardiology 2021; 26 (1): 99–104. Russian (Конради А.О., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал 2021; 26 (1): 99–104). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4287.

7. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain 2020; 143 (10): 3104–20. DOI: 10.1093/brain/awaa240.

8. Shepeleva II, Chernysheva AA, Kiryanova EM, et al. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. Social and Clinical Psychiatry 2020; 30 (4): 76–82. Russian (Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М. и др. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. Социальная и клиническая психиатрия 2020; 30 (4): 76–82).

9. Pérez CA. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. Neurol Clin Pract 2020; 10 (4): 371–4. DOI: 10.1212/CPJ. 0000000000000836.

10. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j. bbi. 2020.03.031.

11. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol 2021; 20: 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. **Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера.** Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, клинический случай, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру (-ам) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени…». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!).** При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отозвать статью от публикации и отказать всем авторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала.** В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает неисключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительным письмом представляется в печатном или электронном виде (лично, по почте или электронной почте **ssmj@list.ru**). Ссопроводительное письмо должно быть подписано всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен на сайте журнала в разделе «Документы».

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими

авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года №118)., в совокупности **не более двух специальностей**; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (на рус. яз.), резюме (на англ. яз.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию.

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом « — » (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице приводятся: УДК; заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) — **не более двух;** название статьи; инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть); отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться **обязательно** точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение/Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: *Цель; Материал и методы; Результаты; Заключение*. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на пациентах и/или животных**, то следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей, и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и ее пересмотра в 2013 году.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или прин-

ципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

При изложении результатов экспериментов с участием животных необходимо упомянуть о том, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), национальных руководств (ГОСТы 33215-2014 и 34088-2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Пример*:*

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Кроме того, эти методы требуется указать и в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимы фразы типа: «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «p» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «p» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат=12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M — выборочное среднее, m — ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускаются здесь выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов, так же как и ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Требуется избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение/Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи

в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, чье участие в работе не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например, следующим образом: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование».

3.2.10. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *двадцатью* источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятьюдесятью* источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на не опубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи **в русскоязычном источнике** приводится его официальный перевод на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227–9.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; (4): 45–7. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; 4: 45–7).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5–10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal diseases. Moscow: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398–420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности.

В кн.: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203–96).

Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. URL: http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n. htm (28 May 2004).

Автореферат диссертации:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract (автореф. дис. … д-ра мед. наук).

Диссертация:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).

Для докторской диссертации указывается: DSc diss. (дис. … д-ра мед. наук).

3.2.11. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). При оформлении графиков, диаграмм допускается использовать только сплошные, однотонные заливки. Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис1. GIF».

3.2.12. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы. RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

3.2.13. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7 (8452) 393978.

Факс: +7 (8452) 511534.

E-mail: ssmj@list.ru

Посненкова Ольга Михайловна **—** заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

Фомкина Ольга Александровна **—** ответственный секретарь, доктор медицинских наук, доцент.