

www.vskmjjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 16, выпуск 3 2023

16+

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал
Издаётся с 2008 г.
Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,728

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью
«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»
при участии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции и издательства:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел/факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Отдел договоров и рекламы

Руководитель

Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович

тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел

Отдел переводов

(английский, немецкий)

Хайруллина Алина Ильдаровна

тел. +44-7867-771-796,
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

Редколлегия журнала
может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2023
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 16, выпуск 3 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизио-пульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10**

Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: agalavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18**

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (**Казань, Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (**Рим, Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Ответственный секретарь

Ким Зульфия Фаритовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (**Казань, Россия**), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (РИНЦ, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5**

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (**Москва, Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (**Казань, Россия**), e-mail: amirovn@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (**Казань, Россия**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 17**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (**Москва, Россия**), e-mail: maleev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 39**

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 35; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАМП МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 33**

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (**Москва, Россия**), e-mail: mugrptomov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **26**

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **19**

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (**Москва, Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Хасанов Рустем Шамильевич, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (**Москва, Казань, Россия**), e-mail: kasma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

Иностранные члены редколлегии

Адольфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легкой гипертензии Университета Виго (**Понтеведра, Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и тех. наук, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Денисова Юлия Леонидовна, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (**Брауншвейг, Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Маджид Сади, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (**Берлингтон, штат Коннектикут, США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (**Хачеттепе, Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (**Ташкент, Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (**Лондон, Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

Франтишек Выхочил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (**Лондон, Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (**Прага, Чехия**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Редакционный совет

Абдулганиева Диана Ильдаровна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (**Казань, Россия**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Адмакин Олег Иванович, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (**Москва, Россия**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Богданов Энвер Ибрагимович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Григорьева Вера Наумовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: vrgri@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN РИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медиал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **15**

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (**Новосибирск, Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **11**

Протасов Андрей Дмитриевич, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Салева Гульшат Тауфиковна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (**Казань, Россия**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **12**

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Соловьев Андрей Горганьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ (**Архангельск, Россия**), e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; H-index = 1; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library Author ID: 635504

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed
scientific-practical journal
Published since 2008
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2023 = 0,728

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd
with participation of FSBEI HE «Kazan State
Medical University» of HM of RF

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology and Mass
Media (Roskomnadzor).

Certificate ПИ № ФС 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str., 57–83.

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjjournal.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Marketing department

Contact person –

Chief Renata N. Amirova,

+7-903-307-99-47 (tel.),
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

**Computer support
and web version:**

Chief Rustem I. Shaymuratov,

+7-917-900-55-10 (tel.),
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Translation department

(English, German)

Alina I. Khayrullina,

+44-7867-771-796 (tel.),
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one
or another issue

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2023
© Kazan SMU, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 16, issue 3 2023

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljjsky Federal District (Kazan, Russia), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (Rome, Italia), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73

Responsible Secretary

Kim Zulfiya F., C.Med.Sci., deputy chief physician for Medical Affairs of State Clinical Hospital № 7; associate professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the RT, Honored doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; H-index (PIHL) = 9; H-index (SCOPUS) = 5

Editorial Board Member

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, Russia), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; H-index (RSCI) = 37

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, Russia), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; H-index (RSCI) = 13

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, Russia), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; H-index (RSCI) = 17

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, Russia), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; H-index (PIHL) = 39

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, Russia), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, Russia), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; H-index (RSCI) = 33

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; H-index (RSCI) = 13

Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, Russia), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PIHL: 4570-6612; H-index (PIHL, RSCI) = 26

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 19**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: institute@nriph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 3; WoS = 2**

Khasanov Rustem Sh., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 15; WoS = 7**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index (SCOPUS) = 7**

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 12; H-index (SCOPUS) = 12; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; WoS = 8**

Denisova Yulia L., D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belar**), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; WoS = 1**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index (SCOPUS) = 31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index (SCOPUS) = 16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index (SCOPUS) = 7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc. Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13; H-index (SCOPUS) = 2**

Tilly Tansy, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansy@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**

Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index (SCOPUS) = 30**

Editorial Council

Abdulganieva Diana I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index (RSCI) = 20; H-index (SCOPUS) = 6; WoS = 3**

Adamkin Oleg I., D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry of named after E.V. Borovskiy, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 10; WoS = 8**

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 11; H-index (SCOPUS) = 2**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 6**

Bogdanov Enver I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 9**

Grigoryeva Vera N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**) e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 10; WoS = 8**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN PИИЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 24; H-index (SCOPUS) = 6; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 12**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 7**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 15**

Ichitovkina Elena G., D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index (RSCI) = 18; H-index (SCOPUS) = 5**

Mamedov Mekhman N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 37; H-index (SCOPUS) = 5**

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 14**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSP and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 11**

Protasov Andrey D., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index (RSCI) = 18; H-index (Scopus) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; WoS = 2**

Saleeva Gulshat T., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 3; WoS = 2**

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 12; H-index (Scopus) = 2**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 9; H-index (Scopus) = 2; WoS = 1**

Soloviev Andrey G., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; H-index = 1; SPIN 2952-0619; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 6; WoS = 3; E-library Author ID: 635504**

Available on the websites: web: <http://www.vskmjournals.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjournals>
The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь типа личности D и нарушения функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда
Галаятдинова В.Р. (Россия, Уфа),
Муталова Э.Г. (Россия, Уфа),
Нигматуллина А.Э. (Россия, Уфа),
Самигуллина Л.И. (Россия, Уфа).....7

Сравнительный анализ 9-летней динамики параметров сердечнососудистого статуса жителей арктических и южных территорий тюменской области
Горбатенко Е.А. (Россия, Тюмень),
Ярославская Е.И. (Россия, Тюмень),
Сапожникова А.Д. (Россия, Тюмень).....15

Этиологические и клинические особенности анафилактического шока у пациентов, госпитализированных в клинику экстренной медицины
Делян В.Ю. (Россия, Казань),
Сибгатуллина Н.А. (Россия, Казань),
Закирова Г.Н. (Россия, Казань),
Ахмедзянова Д.Г. (Россия, Казань),
Юнусова Д.Ф. (Россия, Казань).....24

Соматические мутации при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости
Карпук Н.А. (Республика Беларусь, Витебск),
Рубникович С.П. (Республика Беларусь, Минск),
Жильцов И.В. (Республика Беларусь, Витебск),
Мазур О.Ч. (Республика Беларусь, Минск),
Карпук И.Ю. (Республика Беларусь, Витебск),
Михаленко Е.П. (Республика Беларусь, Минск).....30

Стабилизация показателей кардиологического статуса переболевших COVID19 при применении КВЧ-терапии
Каштанова Н.М. (Россия, Казань),
Животова Е.Н. (Россия, Казань),
Сучкова Г.Г. (Россия, Казань),
Дружинин Г.А. (Россия, Казань),
Оранская Т.И. (Россия, Казань),
Валиуллин В.В. (Россия, Казань),
Хайруллин А.Е. (Россия, Казань).....37

Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита
Леонтьев А.В. (Россия, Москва),
Гришина Е.А. (Россия, Москва),
Данилов М.А. (Россия, Москва),
Карнаухов Н.С. (Россия, Москва),
Шишин К.В. (Россия, Москва).....42

Современный социосоматический портрет женщины с патологическим климаксом
Мардиева Р.Р. (Россия, Казань),
Мазитова М.И. (Россия, Казань),
Мазитов Д.А. (Россия, Казань),
Фаустова К.В. (Россия, Казань),
Гарафиева С.М. (Великобритания).....48

Оценка предикторной возможности искусственно интеллектуальных методов в прогнозировании кардиоваскулярных событий
Невзорова В.А. (Россия, Владивосток),
Плехова Н.Г. (Россия, Владивосток),
Черненко И.Н. (Россия, Владивосток),
Присеко Л.Г. (Россия, Владивосток),
Меновщикова А.К. (Россия, Владивосток).....54

Выраженность оксидативного стресса у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ
Прокофьева Т.В. (Россия, Астрахань),
Полунина О.С. (Россия, Астрахань).....62

Оценка значимости взаимосвязи между показателями ремоделирования сосудов, воспалительного ответа и полиморфизма генов дисфункции эндотелия у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза
Садикова Р.И. (Россия, Уфа),
Муталова Э.Г. (Россия, Уфа),
Фрид С.А. (Россия, Уфа),
Нигматуллина А.Э. (Россия, Уфа).....68

Комплексная оценка клиникосиндромальных и социально-психологических характеристик пациентов с соматоформными расстройствами, работающих в атомной промышленности
Синеуцкая Е.О. (Россия, Москва),
Петров Д.С. (Россия, Рязань),
Володин Б.Ю. (Россия, Рязань),
Шулаев А.В. (Россия, Казань),
Коновалов О.Е. (Россия, Москва).....77

Патоморфологические изменения верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих храпом и синдромом обструктивного апноэ сна
Старкова Л.Н. (Россия, Рязань),
Пихтилева Н.А. (Россия, Рязань).....84

ОБЗОРЫ

Влияние генетических и эпигенетических факторов на развитие артериальной гипертензии
Садыкова А.Р. (Россия, Казань),
Пилипчук С.А. (Россия, Казань),
Шайдуллина Д.М. (Россия, Казань),
Макаров М.А. (Россия, Казань),
Хабибуллина Р.Т. (Россия, Казань),
Козлова А.М. (Россия, Казань).....90

Эволюция представлений о роли хронического воспаления как ключевого звена в патогенезе бронхиальной астмы
Хакимова М.Р. (Россия, Казань).....97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Крупная фиброма левого желудочка сердца у ребенка
Волгина С.Я. (Россия, Казань),
Сагдиев Д.А. (Россия, Казань),
Николаев Д.А. (Россия, Казань),
Соловьева Н.А. (Россия, Казань),
Кулакова Г.А. (Россия, Казань),
Курмаева Е.А. (Россия, Казань).....106

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Relationship of type D personality and endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction
Galyautdinova V.R. (Russia, Ufa),
Mutalova E.G. (Russia, Ufa),
Nigmatullina A.E. (Russia, Ufa),
Samigullina L.I. (Russia, Ufa).....7

Comparative analysis of 9-year dynamics of cardiovascular status parameters in residents of the arctic and southern territories of the tyumen region
Gorbatenko E.A. (Russia, Tomsk),
Yaroslavskaya E.I. (Russia, Tomsk),
Sapozhnikova A.D. (Russia, Tomsk).....15

Etiological and clinical features of anaphylactic shock in patients hospitalized in the emergency medicine clinic
Delyan V.Y. (Russia, Kazan),
Sibgatullina N.A. (Russia, Kazan),
Zakirova G.N. (Russia, Kazan),
Akhmedzyanova D.G. (Russia, Kazan),
Yunusova D.F. (Russia, Kazan).....24

Somatic mutations in patients with leukoplakia of the oral mucosa
Karpuk N.A. (Republic of Belarus, Vitebsk),
Rubnikovich S.P. (Republic of Belarus, Minsk),
Zhylytsou I.V. (Republic of Belarus, Vitebsk),
Mazur O.C. (Republic of Belarus, Minsk),
Karpuk I.Yu. (Republic of Belarus, Vitebsk),
Mikhailenka A.P. (Republic of Belarus, Minsk).....30

Stabilization of indicators of the cardiological status of patients with COVID19 with the use of ehf therapy
Kashtanova N.M. (Russia, Kazan),
Zhivotova E.N. (Russia, Kazan),
Suchkova G.G. (Russia, Kazan),
Druzhinin G.A. (Russia, Kazan),
Oranskaya T.I. (Russia, Kazan),
Valiullin V.V. (Russia, Kazan),
Khairullin A.E. (Russia, Kazan).....37

Application of autologous microfragmented adipose tissue in the treatment of postirradiation ulcerative proctitis
Leontiev A.V. (Russia, Moscow),
Grishina E.A. (Russia, Moscow),
Danilov M.A. (Russia, Moscow),
Karnaukhov N.S. (Russia, Moscow),
Shishin K.V. (Russia, Moscow).....42

A modern sociosomatic portrait of a woman with pathological climax
Mardieva R.R. (Russia, Kazan),
Mazitova M.I. (Russia, Kazan),
Mazitov D.A. (Russia, Kazan),
Faustova K.V. (Russia, Kazan),
Garafieva S.M. (Great Britain).....48

Assessment of the predictive capability of artificial intelligence methods in the prediction of cardiovascular events
Nevzorova V.A. (Russia, Vladivostok),
Plekhova N.G. (Russia, Vladivostok),
Chernenko I.N. (Russia, Vladivostok),
Priseko L.G. (Russia, Vladivostok),
Menovshchikova A.K. (Russia, Vladivostok).....54

Oxidative stress severity in patients with myocardial infarction and copd
Prokofyeva T.V. (Russia, Astrakhan),
Polunina O.S. (Russia, Astrakhan).....62

The assessment of the relationship significance between vascular remodeling, inflammatory response and polymorphism of endothelial dysfunction genes in male patients with myocardial infarction due to hypertention history
Sadikova R.I. (Russia, Ufa),
Mutalova E.G. (Russia, Ufa),
Frid S.A. (Russia, Ufa),
Nigmatullina A.E. (Russia, Ufa).....68

Comprehensive assessment of clinical syndromic and socio-psychological characteristics of patients with somatoform disorders and working in the nuclear industry
Sineutskaya E.O. (Russia, Moscow),
Petrov D.S. (Russia, Ryazan),
Volodin B.Y. (Russia, Ryazan),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan),
Konovalov O.E. (Russia, Moscow).....77

Pathomorphological changes of the upper respiratory tract in patients suffering from snoring and obstructive sleep apnea syndrome
Starkova L.N. (Russia, Ryazan),
Pichtileva N.A. (Russia, Ryazan).....84

REVIEWS

The impact of genetic and epigenetic factors on the development of arterial hypertension
Sadykova A.R. (Russia, Kazan),
Pilipchuk S.A. (Russia, Kazan),
Shaidullina D.M. (Russia, Kazan),
Makarov M.A. (Russia, Kazan),
Khabiboullina R.T. (Russia, Kazan),
Kozlova A.M. (Russia, Kazan).....90

Evolution of understanding the role of chronic inflammation as a key element in asthma pathogenesis
Khakimova M.R. (Russia, Kazan).....97

CLINICAL CASE

Large left ventricular fibroma in a child
Volgina S.Y. (Russia, Kazan),
Sagdiev D.A. (Russia, Kazan),
Nikolaev D.A. (Russia, Kazan),
Solovieva N.A. (Russia, Kazan),
Kulakova G.A. (Russia, Kazan),
Kurmaeva E.A. (Russia, Kazan).....106

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИПА ЛИЧНОСТИ D И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73, e-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com
МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73, e-mail: emutalova@mail.ru
НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73, e-mail: albanigma@mail.ru
САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-347-272-41-73, e-mail: liana_sam@inbox.ru

Реферат. Введение. К числу основных психосоциальных факторов риска развития острого инфаркта миокарда относятся депрессия, тревога (различные тревожные синдромы и расстройства), пессимистичный тип личности D, стресс на работе и в семейной жизни, гнев/враждебность, недостаток социальной поддержки и низкий социально-экономический статус. Исследования, оценивающие связь между психологическими факторами и инфарктом миокарда, немногочисленны. **Цель исследования** - изучить связь типа личности D с развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым инфарктом миокарда. **Материал и методы.** В исследование было включено 158 больных, средний возраст 58,2±2,5 года, поступивших в стационар по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз устанавливался согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, 2020 г. Пациентам помимо традиционного клинико-инструментального исследования, на 3–7-е сутки от развития инфаркта миокарда проведены оценка плазменных концентраций воспалительных биомаркеров и психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии (HADS), DS14. В группе пациентов выделены лица с наличием типа личности D и без нее. **Результаты и обсуждение.** Тип личности D выявлен у 29,1% пациентов с острым инфарктом миокарда. Пациенты с типом личности D были значительно моложе, работали и состояли в браке, имели более высокий индекс массы тела и значительно большую наследственную отягощенность по артериальной гипертензии. У пациентов с типом личности D значения провоспалительных маркеров статистически значимо отличались от группы сравнения, что свидетельствует о напряженности субклинического воспаления и цитокиновом дисбалансе. Тип личности D был в значительной степени связан с суммарной оценкой воспаления и суммарной оценкой эндотелиальной дисфункции. Выявлены значимые различия в соотношении пациентов с депрессивными состояниями в подгруппах пациентов с типом личности D. Значения эхокардиографических параметров также были связаны с наличием типа личности D. **Заключение.** Тип личности D был связан с нарушением функции эндотелия у мужчин с острым инфарктом миокарда, у них чаще встречались депрессивные расстройства. Выявлено неблагоприятное влияние типа личности D на сердечно-сосудистую систему у пациентов с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: тип личности D, инфаркт миокарда, депрессия, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

Для ссылки: Галаяутдинова В.Р., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э., Самигуллина Л.И. Взаимосвязь типа личности D и нарушения функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).7-14.

RELATIONSHIP OF TYPE D PERSONALITY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

GALYAUDINOVA VELENA R., ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. 8-347-272-41-73, e-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. 8-347-272-41-73, e-mail: emutalova@mail.ru

NIGMATULLINA ALBINA E., ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. 8-347-272-41-73, e-mail: e-mail: albanigma@mail.ru

SAMIGULLINA LIANA I., ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. 8-347-272-41-73, e-mail: liana_sam@inbox.ru

Abstract. Introduction. Major psychosocial risk factors for acute myocardial infarction include depression, anxiety (various anxiety syndromes and disorders), pessimistic D personality type, work and family stress, anger/hostility, lack of social support, and low socioeconomic status. There are few studies evaluating the association between psychological

factors and myocardial infarction. **Aim.** The aim of the study was to study the relationship of personality type D with the development of endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction. **Material and methods.** The study included 158 patients, mean age 58.2±2.5 years, who were admitted to the hospital for ST-segment elevation myocardial infarction. The diagnosis was established according to the clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology, 2020. In addition to the traditional clinical and instrumental examination, on the 3rd–7th day after the development of myocardial infarction, patients underwent an assessment of plasma concentrations of inflammatory biomarkers and psychological testing using anxiety and depression rating scales. In the group of patients, individuals with and without personality type D were identified. **Results and discussion.** Personality type D was found in 29.1% of patients with acute myocardial infarction. Patients with personality type D were significantly younger, employed and married, had a higher body mass index and a significantly greater hereditary burden of arterial hypertension. In patients with personality type D, the values of pro-inflammatory markers were statistically significantly different from the comparison group, which indicates the intensity of subclinical inflammation and cytokine imbalance. Personality type D was significantly associated with total inflammation score and total endothelial dysfunction score. Significant differences were found in the ratio of patients with depressive conditions in subgroups of patients with personality type D. The values of echocardiographic parameters were also associated with the presence of personality type D. **Conclusion.** Personality type D was associated with impaired endothelial function in men with acute myocardial infarction, they were more likely to have depressive disorders. An adverse effect of personality type D on the cardiovascular system in patients with myocardial infarction was revealed.

Key words: personality type D, myocardial infarction, depression, endothelial dysfunction, inflammation.

For reference: Galyautdinova VR, Mutalova EG, Nigmatullina AE, Samigullina LI. Relationship of type D personality and endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 7-14. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).7-14.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смерти во всем мире, на них приходится 45% всех смертей в Европе. Более того, сама по себе ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной около 20% всех смертей в Европе ежегодно, тем самым превзойдя даже рак молочной железы у женщин и легких рак у мужчин [1]. Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) диагностируются у 120 млн человек каждый год и наряду с ССЗ представляют одну из ведущих причин инвалидизации населения [2]. Результаты клинико-эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют о высоком риске фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в условиях острого или хронического психоэмоционального стресса [3]. Психоэмоциональные факторы влияют на течение ССЗ, ускоряют развитие атеросклероза и увеличивают частоту тяжелых осложнений ИБС, в том числе инфаркта миокарда (ИМ), существенно ухудшая качество жизни больных [4]. По существующим оценкам, у больных ССЗ распространенность депрессивных состояний составляет от 18 до 60% [5]. В последнее время успехи в исследованиях сердечных заболеваний привели к выводу, что депрессия должна быть признана фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом [6]. С другой стороны, некоторые черты личности, более стабильные, могут играть более значительную роль одновременно патогенную роль с течением времени при ИБС, чем депрессия. Тип личности D (стрессовый) был сформулирован J. Denollet [7] в ответ на увеличивающийся объем данных, свидетельствующих о том, что негативная аффективность (NA), такая как депрессия, и черты, такие как социальная изоляция (SI), играют роль в патогенезе ИБС [8]. Распространенность этого типа личности варьируется в пределах 17–38 % в общей популяции [9] и 26–53% у кардиологических больных [10].

Современная доминирующая модель патогенеза психоэмоциональных расстройств депрессивно-

го спектра рассматривает стрессовый фактор как ключевой в реализации нарушений функций регуляторных систем организма (вегетативной, эндокринной и иммунной) [11]. Мнения исследователей о взаимосвязи ТДР и воспаления остаются достаточно противоречивыми, что делает научные изыскания в этой области по-прежнему актуальными и важными. Неблагоприятное воздействие факторов риска ССЗ, согласно современным представлениям, реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия – эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [12]. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь ЭД с наличием таких факторов риска атерогенеза, как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия [13], сахарный диабет, ожирение [14], курение, возраст, постменопаузальный период у женщин [15], отягощенная наследственность по ранним ССЗ [16]. ЭД коронарного русла является одним из механизмов ишемии миокарда при стрессе, тревоге, депрессии [17]. Тем не менее, недостаточное количество исследований взаимосвязи психоэмоциональных факторов с ЭД, традиционными факторами риска и показателями течения ССЗ свидетельствует о необходимости проведения более специфического и детального изучения этой проблемы.

Цель исследования – изучить связь типа личности D с развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГКБ №13 г. Уфы. В исследование было включено 158 больных, средний возраст 58,2±2,5 года, поступивших в стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента ST. Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, 2020 г. Критерии невключения: острые воспалительные, инфекционные, онкологические, иммунокомплексные и хронические заболевания в стадии обострения. Работа была выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным

этическим комитетом, у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Больным ИМ проводилась стандартная терапия: низкомолекулярный гепарин (эноксапарин), дезагреганты (аспирин, клопидогрел), бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, по показаниям – нитраты, диуретики, пролонгированные антагонисты кальция. Помимо традиционного клинко-инструментального исследования на 3–7-е сутки от развития ИМ проводились оценка плазменных концентраций воспалительных биомаркеров и психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии (HADS), DS14. Тип личности D определяли при помощи русскоязычной версии 14-пунктовой шкалы выявления личностного типа D (DS14). Опросник DS14 состоит из двух субшкал: негативная возбудимость (negative affectivity - NA) и социальное ингибирование (social inhibition - SI), содержащих по семь вопросов для каждой из субшкал. Для оценки согласия с каждым вопросом использовалась 5-пунктовая шкала Лайкерта от 0 («неверно») до 4 («верно») баллов. Таким образом, для субшкал NA и SI можно набрать от 0 до 28 баллов. Если испытуемый набирал 10 баллов и более по каждой из субшкал, у него диагностировали тип личности D [7]. Чтобы сравнить отдельные и комбинированные эффекты высоких и низких уровней признаков, пороговое значение ≥ 10 использовалось для определения четырех различных подгрупп личности, т. е. низкий уровень обеих характеристик ($NA \leq 9$ и $SI \leq 9$; контрольная группа), только SI ($SI \geq 10$, но $NA \leq 9$), только NA ($NA \geq 10$, но $SI \leq 9$) и тип D ($NA \geq 10$ и $SI \geq 10$).

Для определения активности воспалительного процесса использовали показатели С-реактивного белка. Концентрацию ФНО- α , ИЛ-1 β , siCAM-1, в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами. Обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

Уровень воспаления и эндотелиальной дисфункции определяли с использованием плазменных биомаркеров: С-реактивного белка (СРБ), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (siCAM-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) (воспаление), растворимой молекулы адгезии эндотелиальных клеток-1 (sVCAM-1), siCAM-1, Е-селектина и фактора фон Виллебранда (vWF) (эндотелиальная дисфункция) с помощью коммерческих наборов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 5.0 (StatSoft), SPSS v.13.0. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t -критерий Стьюдента. При парном сравнении групп проводилось парное сравнение групп использовали непараметрический тест для проверки достоверности различий изучаемых при-

знаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Различия считались высоко значимыми при $p < 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена.

Результаты. Основные характеристики включенных в исследование больных представлены в таблице 1. Возраст пациентов ($n = 158$) варьировал от 38 до 65 лет, средний возраст составил $55,4 \pm 5,1$ лет. Из сопутствующих заболеваний у 49 пациентов (31%) имел место сахарный диабет 2 типа, а 59 (37,3%) страдали сопутствующую АГ. Об употреблении алкоголя сообщали 112 (70,9%) пациента, в то время как 102 (64,6%) были курильщиками. Тип личности D был выявлен у 46 (29,1%) больных. Другие демографические и клинические параметры представлены в таблице 1.

Было отмечено, что пациенты с ИМ с сопутствующим типом личности D были значительно моложе, работали и состояли в браке, имели более высокий индекс массы тела и значительно большую наследственную отягощенность по АГ.

Согласно результатам шкалы DS14, 40,5% ($n=64$) исследуемой группы относились к подгруппе, не имеющей проявления типа личности D (ни NA, ни SI), 19,6% ($n=31$) - к подгруппе, имеющей признаки SI, 10,8% ($n=17$) - к подгруппе, имеющей только NA и у 29% ($n=46$) пациентов был выявлен тип личности D. Были установлены существенные различия между средними значениями NA (162,31 против 98,12; $p < 0,001$) и SI (192,64 против 94,51; $p < 0,001$) в двух анализируемых группах больных (таблица 2).

Полученные нами результаты показали, что у пациентов с ИМ с типом личности D значения провоспалительных маркеров статистически значимо отличались от группы сравнения, что свидетельствует о напряженности субклинического воспаления и цитокиновом дисбалансе у пациентов с ИМ и сопутствующим типом личности D. Так, концентрация СРБ была выше в 3,47 раза ($16,5 \pm 1,1$ и $7,8 \pm 0,62$ мг/л, соответственно, $p = 0,000000$), ИЛ-1 β – в 2,22 раза ($169,6 \pm 10,1$ и $98,4 \pm 6,5$ пг/л соответственно, $p = 0,000000$), ФНО- α - в 6 раз ($228,2 \pm 13,7$ и $48,6 \pm 9,2$ пг/мл соответственно, $p = 0,000000$). Выявлено более выраженное увеличение концентраций растворимых молекул адгезии у пациентов с типом личности D - sVCAM-1 ($419,2 \pm 14,6$ и $356,5 \pm 9,5$ нг/мл соответственно, $p = 0,0004$), E-selectin ($19,8 \pm 2,9$ и $10,6 \pm 2,8$ нг/мл, $p = 0,0238$) и vWF ($154,5 \pm 6,7\%$ и $131,2 \pm 7,4\%$, $p = 0,0209$).

Для уменьшения влияния биологической изменчивости каждого показателя был определен общий стандартизированный суммарный балл как для воспаления, так и для эндотелиальной дисфункции в соответствии с предварительно определенными кластерами концептуально связанных биомаркеров. Общие z-показатели рассчитывали следующим образом: для каждого отдельного биомаркера z-score рассчитывали по формуле: (индивидуаль-

Основные характеристики обследованных пациентов

Main characteristics of the examined patients

Показатель	Больные с ОИМ (n=158)	Без ТЛД (n=112)	С ТЛД (n=46)	p
Возраст	55,4±5,1	59,2±3,8	45,7±4,5	0.0232
Образование n (%)				0.000076
Среднее	53 (33,5)	48 (42,9)	5 (10,9)	
Средне-специальное или высшее	105 (66,5)	64 (57,1)	41 (89,1)	
Род занятий n (%)				0.0015
Работающие	86 (54,4)	47 (41,9)	39 (84,8)	
Неработающие	72 (45,6)	65 (58,1)	7 (15,2)	
Семейный статус n (%)				0.1897
Женатые	135 (85,4)	98 (87,5)	37 (80,4)	
История ССЗ n (%)	102 (64,6)	62 (55,4)	40 (87)	0.0001
Семейный анамнез АГ, n (%)	107 (67,7)	69 (61,6)	38 (82,6)	0.0143
Наличие АГ, n (%)	59 (37,3%)	32 (28,6)	27 (58,7)	0.0005
Курение, п/лет	13,8±12,6	13,2±11,5	16,8±25,2	0.8968
Потребление алкоголя, низкое/умеренное/ высокое(%)	16,5/52,5/31	16,1/52,7/31,2	19,6/56,5/23,9	0,79 0,86
Обхват талии (см)	97,1±4,2	96,5±3,9	97,9±3,2	0.7818
Общая физическая активность в неделю (ч/нед)	14,3±2,9	14,6±2,8	12,4±2,2	0.5376
Сахарный диабет 2 типа n (%)	49 (31)	35 (31,25)	14 (30,43)	0.5710
HbA1c (%)	6,0±0,7	5,8±0,6	6,2±0,9	0.7120
Глюкоза (ммоль/л)	6,1±1,1	6,0±1,2	6,4±1,6	0.8417
Депрессивное расстройство, n (%)	78 (49,4)	43 (38,4)	35 (76,1)	0.00002
Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции				
СРБ, мг/мл	11,2±0,85	7,8±0,62	16,5±1,1	0.0000
siCAM-1, нг/мл	258,4±12,1	252,4±10,8	265,8±14,3	0.4557
ИЛ-1β, пг/мл	119,3±9,6	98,4±6,5	169,6±10,1	0.0000
ИЛ-6, пг/мл	1,39±0,7	1,32±0,5	1,49±0,8	0.8572
ИЛ-8, пг/мл	3,74±0,6	3,69±0,5	3,98±0,7	0.7365
ФНО-α, пг/мл	136,4±9,6	48,6±9,2	228,2±13,7	0.0000
sVCAM-1, нг/мл	403,7±12,1	356,5±9,5	419,2±14,6	0.0004
E-selectin, нг/мл	13,3±2,3	10,6±2,8	19,8±2,9	0.0238
vWF, %	143,8±13,6	131,2±7,4	154,5±6,7	0.0209

Частота типа личности D и различия средних значений показателей
негативной аффективности и социального подавления в зависимости от наличия или
отсутствия типа личности D у больных с инфарктом миокарда

Frequency of personality type D and differences in mean values of indicators
of negative affectivity and social suppression depending on the presence or absence
of personality type D in patients with myocardial infarction

Пациенты в исследовании, n (%)	Наличие типа личности D, n (%)	Отсутствие типа личности D, n (%)	p
Всего 158 (100%)	46 (29,1%)	112 (70,9%)	
NA	162,3±5,2	98,1±4,8	<0,001
SI	192,6±8,5	94,5±7,1	<0,001

ное значение/среднее значение популяции)/стандартное отклонение популяции. Результирующие z-показатели отдельных биомаркеров затем усреднялись в общую стандартизованную суммарную оценку воспаления и эндотелиальной дисфункции по той же формуле. Суммарная оценка воспаления состояла из биомаркеров СРБ, sICAM-1, IL-6, IL-8 и ФНО- α ; суммарная оценка эндотелиальной дисфункции состояла из биомаркеров sVCAM-1, sICAM-1, Е-селектин и vWF. sICAM-1 был включен в обе суммы баллов, так как экспрессируется как моноцитами, так и эндотелием.

В таблице 3 показана ассоциация типа D с биомаркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции. Одномерный линейный регрессионный анализ показал, что тип личности D был в значительной

степени связан с суммарной оценкой воспаления (β 0,194, 95%-ДИ 0,00; 0,38, $p = 0,044$), также с поправкой на возраст (β 0,228, 95%-ДИ 0,05; 0,41, $p = 0,014$). Одномерный линейный регрессионный анализ не показал значимой связи между типом D и суммарной оценкой эндотелиальной дисфункции. Однако после поправки на возраст была выявлена достоверно значимая связь между типом D и эндотелиальной дисфункцией (β 0,216, 95%-ДИ 0,03; 0,40, $p = 0,022$) (таблица 3).

Стандартизованный показатель β , равный 0,219, указывает на то, что суммарная оценка эндотелиальной дисфункции на 0,219 SD выше у лиц с типом личности D по сравнению с лицами без личности типа D.

* Модель с поправкой на возраст.

Таблица 3

Ассоциация типа личности D с индивидуальными биомаркерами и суммой баллов воспаления и эндотелиальной дисфункции

Table 3

Association of personality type D with individual biomarkers and the sum of scores β of inflammation and endothelial dysfunction

Зависимая переменная	Тип личности D		
	β	95%CI	p
Log СРБ	0,173	-0,03; 0,38	0,085
Log ФНО- α	0,145	-0,05; 0,32	0,013
Log sICAM-1	0,154	-0,03; 0,32	0,095
Log IL-6	0,064	-0,15; 0,28	0,545
Log IL-8	0,023	-0,18; 0,25	0,837
Суммарный показатель воспаления	0,196	0,00; 0,39	0,042
Суммарный показатель воспаления*	0,226	0,05; 0,43	0,016
Log sVCAM-1	0,085	-0,12; 0,29	0,375
Log sICAM-1	0,151	-0,04; 0,36	0,095
Log E-selectine	0,208	0,02; 0,43	0,031
Log vWF	0,085	-0,12; 0,29	0,375
Суммарная оценка эндотелиальной дисфункции	0,173	-0,03; 0,35	0,074
Суммарная оценка эндотелиальной дисфункции*	0,219	0,03; 0,41	0,025

На рисунке 1 мы можем видеть, что 20% пациентов подгруппы без расстройств личности и подгруппы SI+ имели депрессивные расстройства по сравнению с 53,2% пациентов подгруппы NA+ и 76% пациентов подгруппы типа личности D. Были выявлены значимые различия в соотношении пациентов с депрессивными состояниями между подгруппой типа личности D и подгруппой только NA+ ($p = 0,000$), подгруппой типа личности D и пациентами, имеющими только SI+, так и группой пациентов без расстройств личности ($p < 0,0001$) (рисунок 1).

Значения эхокардиографических параметров также были связаны с наличием типа личности D у пациентов с ИМ (таблица 4). Эти пациенты демонстрировали более низкие значения систолической функции (ФВ ЛЖ $46,82 \pm 3,6\%$ против $52,45 \pm 2,95\%$, $p = 0,2283$, более выраженную диа-

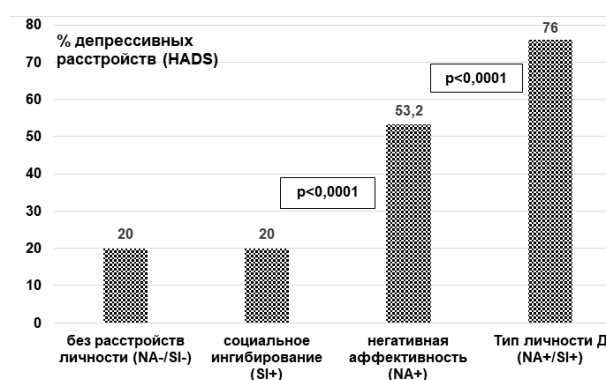


Рис. 1. Распределение депрессивного расстройства и средний балл депрессии по личностным подгруппам
Fig 1. Distribution of depressive disorder and average depression score by personality subgroups

столическую дисфункцию ЛЖ, которая оценивалась по индексу E/e' ($13,9 \pm 0,5$ против $9,24 \pm 0,6$, $p = 0.0046$), большие значения индекса объема левого предсердия ИОЛП ($87,6 \pm 5,4$ мл/м² про-

тив $71,5 \pm 4,1$ мл/м², $p=0.0095$), времени замедления пика Е трансмитрального кровотока DTE ($142,5 \pm 4,4$ мсек против $159,8 \pm 4,2$ мсек, $p=0.0051$) (таблица 4).

Таблица 4

Эхокардиографические параметры в зависимости от наличия или отсутствия типа личности D у пациентов с острым инфарктом миокарда

Table 4

Echocardiographic parameters depending on the presence or absence of personality type D in patients with acute myocardial infarction

		Пациенты с типом личности D (n=46)	Пациенты без типа личности D (n=112)	p
Систолическая функция	ФВ (%)	46,82±3,6	52,45±2,95	0.2283
	Индекс Tei (myocardial performance index)	0,59±0,07	0,51±0,06	0.3869
Диастолическая дисфункция	E/e'	13,9±0,5	9,24±0,6	0.0046
	ИОЛП, мл/м ²	87,6±3,4	71,5±4,1	0.0095
	ТР, м/сек	2,62±0,19	1,96±0,16	0.0087
	DTE, мсек	142,5±4,4	159,8±4,2	0.0051

Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка, E/e' – индекс раннего диастолического наполнения ЛЖ, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТР - пиковая систолическая скорость трикуспидальной регургитации, DTE - время замедления пика Е трансмитрального кровотока

Обсуждение. В нашем исследовании выявлено, что больше четверти (29,1%) пациентов с ИМ имели тип личности D. Кроме того, возраст, уровень образования, рабочая занятость, отягощенная наследственность по ССЗ и АГ и наличие АГ были независимо связаны с типом личности D. Во многих исследованиях выявляемость типа личности D при ИБС составила от 14 до 35,9%. Vukovic O. et al. обнаружили, что 34,2% стационарных пациентов с ИБС соответствовали типу личности D [18]. Нами было выявлено, что помимо повышенного артериального давления и более высокого индекса массы тела, по другим традиционным сердечно-сосудистым факторам риска выделенные группы не отличались между собой. Хотя в нашем исследовании мы не выявили зависимости типа личности D от многих традиционных факторов риска ССЗ, многочисленные исследования свидетельствуют о роли различных поведенческих факторов, связанных со здоровьем, в объяснении роста заболеваемости ССЗ и раннего прогрессирования ССЗ. Также была установлена связь типа личности D с низкими регулярными физическими нагрузками. У кардиологических больных выявлена взаимосвязь между отсутствием физических упражнений и типом личности D: пациенты с типом D меньше тренируются и чувствуют меньшую мотивацию к упражнениям. Пациенты с кардиологическими заболеваниями, имеющие тип личности D, демонстрируют более низкую приверженность лечению и низкий самоконтроль поведения [19].

Результаты нашего исследования показали, что тип личности D является фактором риска для развития депрессивных расстройств, депрессивные симптомы были значительно более распространены в подгруппе типа D по сравнению с подгруппа-

ми только NA, только SI и подгруппой без психологических нарушений. Обнаружена значительная связь типа личности D с биомаркерами воспаления и эндотелиальной дисфункцией. Наши результаты согласуются с другими исследованиями по типу личности D и депрессии. Исследование Doyle et al. показало, что тип D является фактором риска депрессии, независимым фактором прогноза депрессии и ее течения [20]. Кроме того, в популяционном исследовании было выявлено 11-кратное увеличение вероятности тяжелых депрессивных симптомов у мужчин и 7-кратное повышение риска для женщин у людей с типом личности D [19]. В нашем исследовании мы сравнили проявления депрессивных симптомов в четырех группах с различными типами личности в зависимости от высокого и низкого уровней NA и SI и выявили, что более высокий уровень депрессии у лиц с типом личности D не может быть объяснен только чертой NA. Установлено, что депрессивные симптомы значительно более распространены у участников с типом личности D по сравнению с участниками только с NA-признаком или SI-признаками. Это подтверждает представление о том, что компонент SI в сочетании с NA еще больше увеличивает риск депрессии.

В нашей выборке не было достоверных различий между группами с типом личности D и без него по большинству компонентов метаболического синдрома, за исключением повышенного артериального давления. В исследовании Vukovic et al., изучавшие ассоциацию тип личности D и метаболического синдрома у пациентов с клинически стабильной ИБС (включая стенокардию, а также ИМ), обнаружили, что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и АГ чаще встречались у лиц с типом D [18]. В ряде исследований показано, что тип личности

D в значительной степени связан с плохим самовосприятием симптомов у пациентов с легкими коронарными аномалиями, что может повредить в долгосрочной перспективе [21, 22]. Перекрестное исследование показало, что тип личности D и воспринимаемый контроль были тесно связаны с качеством жизни, связанным со здоровьем, как у переживших остановку сердца, так и у их супругов [23].

Нами была выявлена достоверно значимая зависимость типа личности D и эндотелиальной дисфункции. В нескольких исследованиях показано, что тип D может быть связан с ранней и поздней фазами атеросклеротического процесса. Это говорит о том, что тип личности D не только играет роль в прогрессировании ИБС, но также может влиять на возникновение ИБС. Доказательством этой позиции служат результаты исследований, показывающих повышенную распространенность АГ у пациентов с типом личности D [24], повышенное количество атеросклеротических бляшек у лиц с типом личности D без ИБС в анамнезе и повышенный риск наличия/развития ИБС, связанный с типом личности D в общей популяции. В отношении предполагаемых атеросклеротических процессов исследование на здоровых добровольцах показало, что наличие типа личности D не было связано с эндотелий-зависимой вазодилатацией и изменениями содержания оксида азота (NO) или диаметра плечевой артерии. У пациентов с более выраженными фазами эндотелиальной дисфункции, т. е. с явными признаками ИБС, тип личности D ассоциировался со сниженной эндотелийзависимой вазодилатацией [25], и, таким образом, с нарушением эндотелиальной функции.

В нескольких исследованиях при оценке состояния коронарных артерий у пациентов с ИБС с помощью оптической когерентной томографии были продемонстрированы связанные с типом личности D различия в уязвимости атеросклеротической бляшки. Исследование с участием 152 пациентов с ИБС показало, что у пациентов с типом D бляшки были значительно более уязвимы, при этом риск образования липидных бляшек в 4,5 раза выше, в 3 раза выше риск развития фиброатеромы и в 2,5 раза выше риск разрыва бляшки [26]. Другое исследование, в котором изучались коронарные артерии, показало, что пациенты с ИБС с типом D чаще имели липидные полосы по сравнению с пациентами без типа D [27]. Позднее были проведены исследования по изучению частоты рестенозов через 1 и 2 года у больных ИБС после чрескожного вмешательства. Результаты показали, что пациенты с типом личности D имели более чем вдвое повышенный риск рестеноза после установки стента, не зависящий от клинических переменных [28]. У пациентов с рецидивирующим острым коронарным синдромом и типом личности D развивается более тяжелое сердечное событие, отражающееся в более высокой распространенности элевации сегмента ST и большем повреждении миокарда, т.е. более высокие уровни тропонина-I и миоглобина, выявлена статистически значимая связь между типом личности D и ИМ ($p=0,002$). В исследовании Manoj

MT et al. было установлено, что тип личности D положительно и достоверно связан с ИМ: ОШ = 2,05, 95% ДИ = 1,29–3,28, $P = 0,002$. Многомерный логистический регрессионный анализ после поправки на искажающие факторы также свидетельствует о положительной и статистически значимой связи между типом личности D и ИМ: ОШ = 4,14, 95% ДИ = 2,19–8,85, $p = 0,001$ [29].

Выводы. Таким образом, тип личности D был связан с нарушением функции эндотелия у мужчин с острым ИМ. Депрессивные симптомы статистически значимо чаще встречались у пациентов с типом личности D. Тип личности D оказывает неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с острым ИМ.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Epidemiology of cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology. 2019 Feb 28. <https://www.nature.com/collections/bedbejdbij>
2. Фатеева В.В., Воробьева О.В., Глазунов А.Б. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19 (2.1). С. 86–89. [Fateeva VV, Vorob'eva OV, Glazunov AB. Endotelial'naya disfunkciya – farmakologicheskaya mishen' v terapii affektivnyh rasstrojstv u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolovanijami [Endothelial dysfunction as a pharmacological target in the treatment of affective disorders in patients with cardiovascular diseases]. Konsilium Medikum [Consilium Medicum]. 2017; 19 (2.1): 86-89. (In Russ.)].
3. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. - 2017. – Том 89. - № 8. – С. 104-109. [Belyalov FI. Depressiya, trevoga i stress u pacientov s ishemijskoj bolezn'ju serdca [Depression, anxiety and stress in patients with coronary artery disease]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2017; 89 (8): 104-109. (In Russ.)]. DOI.org/10.17116/terarkh2017898104-109
4. Глушанко В.С., Орехова Л.И. Анализ проблемы распространённости модифицируемых факторов риска развития болезней системы кровообращения (обзорная статья) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2019. - № 2. - С. 363-380. [Glushanko VS, Orekhova LI. Analiz problemy rasprostranjonosti modifiziruemyh faktorov riska razvitiya boleznij sistemy krovoobrashcheniya (obzornaya stat'ya) [Analysis of the problem of the prevalence of modifiable risk factors for the development of diseases of the circulatory system (review article)]. Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current problems of health care and medical statistics]. 2019; 2: 363-380. (In Russ.)]. DOI 10.24411/2312-2935-2019-10049
5. Pappasavas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A Meta-analysis. J

- Cardiopulm Rehabil Prev. 2016; Jul 14. DOI.org/10.1097/HCR.0000000000000193
6. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(12): 1350–1369. DOI:10.1161/CIR.000000000000019
 7. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005; 67(1): 89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
 8. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the Type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 546–57. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406
 9. Mols F, Denollet J. Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 9: 9. DOI: 10.1186/1477-7525-8-9
 10. Поросова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА// Кардиология. -2018. - 58(11). – С. 5-16. [Pogosova NV, Bojcov SA, Oganov RG, i dr. Psihosocial'nye faktory riska u ambulatornyh pacientov s arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni'yu serdca v 30 gorodah Rossii: po dannym issledovaniya KOMETA [Psychosocial risk factors in outpatients with arterial hypertension and coronary heart disease in 30 cities of Russia: according to the COMETA study]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018; 58(11): 5-16. (In Russ.)] DOI.org/10.18087/cardio.2018.11.10193
 11. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10(6), прил. 2. – С. 1–64. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika. Nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular prevention. National recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2011; 10(6): 1-64. (In Russ.)].
 12. Пузик С.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза // Семейная медицина. – 2018. - №2 (76). – С. 69-74. [Puzik SG. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze arterial'noj gipertenzii i progressirovanii ateroskleroza [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and progression of atherosclerosis]. *Semejnaya medicina [Family medicine]*. 2018; №2(76): 69-74. (In Russ.)]. DOI:10.30841/2307-5112.2.2018.145561
 13. Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva T.V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension [literature review]. *Experimental Pathology*. – 2017; № 1 (59): 16–163. DOI:10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.36
 14. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021; 19(3): 243-249. DOI: 10.2174/1570161118666200421142542
 15. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. - 17(5). – С. 11–16. [Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Vzaimosvyaz' kureniya i urovnya markerov endotelial'noj disfunkcii u bol'nyh gipertonicheskoy bolezni'yu [Relationship between smoking and the level of markers of endothelial dysfunction in hypertensive patients]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2018; 17(5): 11–16. (In Russ.)]. DOI.org/10.15829/1728-8800-2018-5-11-16
 16. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. – 2019. – 6. – С. 154-159. [Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endotelial'naya funkciya v norme i pri patologii [Endothelial function in normal and pathological conditions]. *Medicinskij совет [Medical advice]*. 2019; 6: 154-159. (In Russ.)]. DOI: org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159
 17. Kemp AH, Brunoni AR, Nunes MA, et al. The association between mood and anxiety disorders, and coronary heart disease in Brazil: a cross-sectional analysis on the Brazilian longitudinal study of adult health [ELSA-Brasil]. *Front Psychol*. 2015; 6: 187. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00187
 18. Vukovic O, Tosevski DL, Jasovic-Gasic M, et al. Type D personality in patients with coronary artery disease. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(1): 46–51. PMID: 24608156
 19. van Montfort E, Kupper N, Widdershoven J, Denollet J. Personcentered analysis of psychological traits to explain heterogeneity in patient-reported outcomes of coronary artery disease - the THORESCI study. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 236: 14–22. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.072
 20. Son YJ, Lee K, Morisky DE, Kim BH. Impacts of Type D Personality and Depression, Alone and in Combination, on Medication Non-Adherence Following Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(10): 2226. DOI:10.3390/ijerph15102226
 21. Kupper N, Denollet J. TDP as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20: 104. DOI:10.1007/s11886-018-1048-x
 22. Kwon M, Kang J. Mediating effect of illness perception on the relationship between TDP and health behaviors among CAD patients. *Health Psychol Open*. 2018; 5(2): 2055102918817228. DOI:10.1177/2055102918817228
 23. Israelsson J, Persson C, Bremer A, Stromberg A, Arestedt K. Dyadic effects of type D personality and perceived control on health-related quality of life in cardiac arrest survivors and their spouses using the actor-partner interdependence model. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020; 19(4): 351-358. DOI:10.1177/1474515119890466
 24. Oliva F, Versino E, Gammino L, et al. Type D personality and Essential Hypertension in primary care: a cross-sectional observational study within a cohort of patients visiting general practitioners. *J Nerv Ment Dis*. 2016; 204(1): 43–8. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000421
 25. Denollet J, van Felius RA, Lodder P, et al. Predictive value of type D personality for impaired endothelial function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 205–10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.064
 26. Wang Y, Zhao Z, Gao X, et al. Type D personality and coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: an optical coherence tomography study. *Psychosom Med*. 2016; 78(5): 583–92. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000307
 27. Cheng F, Lin P, Wang Y, et al. Type D personality and coronary atherosclerotic plaque vulnerability: the potential mediating effect of health behavior. *J Psychosom Res*. 2018; 108: 54–60. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.02.007
 28. Wang Y, Liu G, Gao X, et al. Prognostic value of type D personality for in-stent restenosis in coronary artery disease patients treated with drug-eluting stent. *Psychosom Med*. 2018; 80(1): 95–102. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000532
 29. Manoj MT, Joseph KA, Vijayaraghavan G. Type D personality and myocardial infarction: A case-control study. *Indian J Psychol Med*. 2020; 42(6): 555–559. DOI: 10.1177/0253717620941157

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ 9-ЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СТАТУСА ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКИХ И ЮЖНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

ГОРБАТЕНКО ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3675-1503, Scopus Author ID: 14045151200, Resercher ID: M-8298-2019, RSCI Author ID: 568636, мл.науч.сотр лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия, 625033, г.Тюмень, ул.Мельникайте, 111, e-mail: elena@infarkta.net

ЯРОСЛАВСКАЯ ЕЛЕНА ИЛЬИНИЧНА, ORCID ID: 0000-0003-1436-8853, Scopus Author ID: 36459379400, Resercher ID: C-6778-2016, RSCI Author ID: 644593, докт.мед.наук, профессор, врач ультразвуковой диагностики, зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, вед.науч.сотр. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия, 625033, г.Тюмень, ул.Мельникайте, 111, e-mail: Yaroslavskaya@infarkta.net, yaroslavskaya@gmail.com

САПОЖНИКОВА АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0961-2348, Scopus Author ID: 57208473755, Resercher ID: G-7090-2019, RSCI Author ID: 1074487, лаборант исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия, 625033, г.Тюмень, ул.Мельникайте, 111, e-mail: SapozhnikovaAD@infarkta.net

Реферат. Введение. Данные исследований показывают, что течение коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца в Арктических и субарктических регионах имеет свои особенности, и специфика изменений параметров сердечно-сосудистого статуса нуждается в дальнейшем изучении. **Цель.** Провести сравнительный проспективный анализ клинических, лабораторных, данных эхокардиографии и коронарной ангиографии у жителей среднего возраста Арктических регионов в сравнении с жителями юга Тюменской области. **Материалы и методы исследования.** Из «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии», отобраны 229 пациентов среднего возраста 45–59 лет, прошедших коронарную ангиографию с 2000 по 2021 годы более одного раза. Средний интервал между 1-й и 2-й точками обследования составил $9,0 \pm 3,4$ года. Включены пациенты, прошедшие коронарную ангиографию для верификации диагноза, пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом. Не включали лиц с острым коронарным синдромом. Пациенты были разделены на 2 группы: 85 жителей Тюмени и юга Тюменской области и 144 жителя Ямало-Ненецкого автономного округа. Оценивали различия между группами и динамику исследуемых параметров с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. **Результаты и их обсуждение.** Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам. Исходно сердечно-сосудистый статус был тяжелее в группе пациентов Ямало-Ненецкого автономного округа: чаще встречались более тяжелые (II и III) функциональные классы стенокардии напряжения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые коронарные поражения, в том числе окклюзии коронарных артерий. В группе Ямало-Ненецкого автономного округа был исходно ниже уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. За период наблюдения у пациентов Ямало-Ненецкого автономного округа стали чаще, чем у пациентов юга области выявлять ожирение и эхо-признаки постинфарктных изменений, регистрировали более высокие индекс асинергии и уровень триглицеридов. Сохранились межгрупповые различия по частоте инфаркта миокарда и окклюзионных поражений, уровню холестерина липопротеидов высокой плотности. **Выводы.** В течение 9-летнего наблюдения прошедшие плановую коронарную ангиографию пациенты средней возрастной группы, проживающие в арктической зоне, отличались более тяжелыми исходными показателями сердечно-сосудистого статуса, а также более выраженной их отрицательной динамикой в сравнении с пациентами, проживавшими на юге Тюменской области.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, Арктика, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Для ссылки: Горбатенко Е.А., Ярославская Е.И., Сапожникова А.Д. Сравнительный анализ 9-летней динамики параметров сердечно-сосудистого статуса жителей Арктических и южных территорий Тюменской области // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.15-23.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).15-23.

COMPARATIVE ANALYSIS OF 9-YEAR DYNAMICS OF CARDIOVASCULAR STATUS PARAMETERS IN RESIDENTS OF THE ARCTIC AND SOUTHERN TERRITORIES OF THE TYUMEN REGION

GORBATENKO ELENA A., ORCID ID: 0000-0003-3675-1503, Scopus Author ID: 14045151200, Resercher ID: M-8298-2019, RSCI Author ID: 568636, Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 625033, Tyumen, Melnikayte str., 111, e-mail: elena@infarkta.net

YAROSLAVSKAYA ELENA I., ORCID ID: 0000-0003-1436-8853, Scopus Author ID: 36459379400, Resercher ID: C-6778-2016, RSCI Author ID: 644593, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Head and Leading Scientific Researcher of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian

Abstract. Introduction. Studies show that coronary atherosclerosis and coronary artery disease in the Arctic and Subarctic regions have their own characteristics and need to be further studied. **Aim.** To conduct a comparative prospective analysis of clinical, laboratory, echocardiographic and coronary angiography data in middle-aged residents of the Arctic regions compared with residents of the south of Tyumen region. **Material and methods.** From the Coronary Angiography Registry we selected 229 patients of mean age 45-59 years who underwent coronary angiography more than once between 2000 and 2021. The average interval between the 1st and 2nd survey points was 9.0 ± 3.4 years. Patients who underwent coronary angiography to verify the diagnosis, patients with stable coronary artery disease and old myocardial infarction were included. Individuals with acute coronary syndrome were not included. Patients were divided into 2 groups: 85 residents of Tyumen and the south of Tyumen region and 144 residents of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug. Differences between groups and dynamics of the studied parameters were assessed using the application package IBM SPSS Statistics 21. **Results and discussion.** The groups were comparable in demographic characteristics. Initially, cardiovascular status was more severe in Yamal-Nenets Autonomous Okrug group of patients: more severe (II and III) functional classes of exertional angina and a history of myocardial infarction, hemodynamically significant coronary lesions, including coronary artery occlusion, were more common. In Yamal-Nenets Autonomous Okrug group, the level of high-density lipoprotein cholesterol was initially lower. During the follow-up period, obesity and echo-signs of post-infarction changes were detected in patients of Yamal-Nenets Autonomous Okrug more often, higher asynergy index and triglyceride levels were recorded. Intergroup differences in the incidence of myocardial infarction and occlusive lesions and high-density lipoprotein cholesterol levels persisted. **Conclusion.** During 9-year follow-up, middle-aged patients who underwent elective coronary angiography and lived in the Arctic zone had more severe baseline indicators of cardiovascular status, as well as their more significant negative dynamics compared to patients lived in the south of Tyumen region.

Key words: coronary atherosclerosis, Arctic, cardiovascular diseases, coronary artery disease.

For reference: Gorbatenko EA, Yaroslavskaya EI, Sapozhnikova AD. Comparative analysis of 9-year dynamics of cardiovascular status parameters in residents of the Arctic and Southern territories of Tyumen region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 15-23. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).15-23.

Введение. Арктический регион является зоной особого стратегического интереса России [1]. Состояние сердечно-сосудистой системы (ССЗ) человека – важнейший маркер, отражающий степень адаптированности организма к условиям Арктики. ССЗ реагирует на воздействие неблагоприятных природно-климатических факторов (холод, повышенная электромагнитная активность, радиация, специфичный фотопериодизм, выраженные колебания атмосферного давления) нарушениями региональной гемодинамики и микроциркуляции. Данные эпидемиологических исследований показывают высокий процент сердечно-сосудистой заболеваемости и значительное сокращение продолжительности жизни жителей арктических регионов в сравнении с регионами с комфортным климатом [2, 3]. Доказано, что течение коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) в Арктических и субарктических регионах имеет свои особенности: часто бессимптомное, с эпизодами безболевой ишемии миокарда, внезапной смертью, часто выявляемым диффузным поражением коронарного русла [4, 5]. При этом проявления ИБС у проживающих на Крайнем Севере по тяжести сопоставимы с проявлениями ИБС у жителей юга области [6]. Специфика изменений параметров сердечно-сосудистого статуса, в том числе поражений коронарного русла, жителей Арктического региона нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования. Провести сравнительный проспективный анализ клинических, лабораторных, данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и коронар-

ной ангиографии (КАГ) у жителей среднего возраста Арктических регионов в сравнении с жителями юга Тюменской области.

Материалы и методы. Из «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» (далее – Регистр КАГ) (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2010620075. Заявка № 2009620515 от 14.10.2009), содержащего на момент проведения исследования данные 24 998 пациентов, отобраны данные 229 пациентов среднего возраста 45–59 лет (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016г.), как наиболее представительной возрастной группы, прошедших КАГ с 2000 по 2021 годы более одного раза. Средний интервал между 1-й и 2-й точками обследования составил $9,0 \pm 3,4$ года. В выборку были включены пациенты с подозрением на ИБС, прошедшие КАГ для верификации диагноза, а также пациенты со стабильной ИБС (стенокардия напряжения, безболевая ишемия миокарда) и постинфарктным кардиосклерозом. В анализ не включали лиц, направленных на КАГ по поводу острого коронарного синдрома. Всем пациентам проведено клиническое эхокардиографическое обследование, селективная КАГ по методу Judkins (1967 г.). Гемодинамически значимыми считали коронарные поражения более 75% просвета как минимум одной артерии. В соответствии с действующими рекомендациями эхокардиографические параметры индексировали к площади поверхности тела [7]. Изучали уровни содержания в плазме крови натошак общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ХСЛП-

ВП) и низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов, глюкозы крови.

В зависимости от места проживания пациенты были разделены на 2 группы: 85 жителей Тюмени и юга Тюменской области и 144 жителя Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО). Сравнивали группы между собой исходно (1-я точка) и через 9,0±3,4 года наблюдения (2-я точка), также оценивали внутригрупповую динамику исследуемых параметров.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [25Q; 75Q]$, категориальные данные в виде чисел и пропорций (долей). Сравнение показателей между группами проводили в зависимости от распределения количественных данных критерием Стьюдента для независимых групп или критерием Манн-Уитни, в динамике критерием Стьюдента для зависимых групп либо критерием Вилкоксона. Различия категориальных показателей между группами оценивали критерием χ -квадрат или точным критерием Фишера, в динамике – критерием МакНемара. Пропущенные количественные значения были импутированы методом максимизации ожиданий (EM-алгоритм). Значимыми считались различия при двухстороннем уровне значимости $p < 0,05$. Исследование ретроспективное, соответствует положениям Хельсинкской декларации. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. Большинство обеих групп было представлено мужчинами. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик групп показал отсутствие различий по возрастному-половому составу и индексу массы тела (ИМТ). Средний ИМТ в обеих группах соответствовал ожирению 1 степени в обеих точках наблюдения, однако в динамике значимо вырос только в группе пациентов ЯНАО (таблица 1). Межгрупповых различий по частоте курения выявлено не было, в динамике частота курения значимо уменьшилась среди жителей юга области – на 8,3%. По частоте выявления сахарного диабета 2 типа различия между группами также отсутствовали, и в динамике частота сахарного диабета выросла в обеих группах: у жителей ЯНАО на 22,9%, у жителей юга области на 11,8%.

Что касается артериальной гипертензии (АГ), по частоте ее выявления группы не различались, в динамике частота АГ значимо выросла в обеих группах: в группе ЯНАО – на 12,5%, в группе юга области – на 9,4%. В группе юга области не было отмечено динамики по степеням АГ, в группе ЯНАО на 2-й точке значимо увеличилась частота АГ 3 степени, в основном за счет снижения частоты АГ 2 степени.

У большинства пациентов обеих групп была диагностирована стенокардия напряжения. За время

наблюдения частота выявления стенокардии напряжения увеличилась в обеих группах, но значимым это увеличение было только в группе ЯНАО. Стенокардия напряжения более высоких функциональных классов (ФК) II и III на 1-й точке чаще встречалась в группе ЯНАО, более легкого ФК I – в группе юга области. На 2-й точке большая часть больных со стенокардией напряжения в обеих группах была представлена ФК II, и исходные межгрупповые различия по ее тяжести нивелировались. Значимая динамика тяжести стенокардии напряжения, выражавшаяся в уменьшении доли пациентов с ФК I и увеличении числа пациентов с ФК II, отмечена только в группе жителей юга области. Безболевую стенокардию на 1-й точке чаще выявляли в группе юга области, на 2-й точке межгрупповые различия по частоте ее выявления исчезли за счет небольшого снижения ее частоты в группе юга области и увеличения в группе ЯНАО. Перенесших инфаркт миокарда на 1-й точке было значимо больше в группе ЯНАО, и в динамике их количество в этой группе еще увеличилось – более, чем на 10%, тогда как среди жителей юга области только наметилась тенденция к увеличению количества таких пациентов.

Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) были выявлены у всех пациентов исследования. По тяжести проявлений ХСН межгрупповых статистически значимых различий не было, в обеих группах на обеих точках наблюдения чаще выявляли ФК 2 ХСН по функциональной классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), однако исходно отмечались тенденции к более частому выявлению ФК 2 и более редкому выявлению ФК 1 в группе ЯНАО, в течение наблюдения же эти тенденции нивелировались. Значимое увеличение тяжести ХСН выявлено в группе жителей юга области, в группе жителей ЯНАО отмечалась только тенденция к увеличению ФК ХСН.

Анализ лабораторных данных (таблица 2) показал отсутствие межгрупповых различий и значимой динамики по уровням общего холестерина и триглицеридов на 1-й точке наблюдения. На 2-й точке значимо выше уровни общего холестерина и триглицеридов были в группе ЯНАО. Уровни ХСЛПВП на обеих точках в этой группе были значимо ниже, чем у пациентов юга области, уровни ХСЛПНП между группами на обеих точках не различались. В динамике значимо снизились уровни общего холестерина, ХСЛПНП и триглицеридов в обеих группах, уровень ХСЛПВП вырос в группе ЯНАО. Уровни эритроцитов, гемоглобина и тощаковой глюкозы между группами не различались. В динамике уровень эритроцитов значимо вырос в обеих группах, средний уровень гемоглобина значимо снизился в группе ЯНАО, оставаясь при этом в пределах нормы. Уровень глюкозы крови натощак значимо вырос за время наблюдения в обеих группах.

При сравнении параметров КАГ (таблица 3) на 1-й точке гемодинамически значимые поражения коронарных артерий выявлялись у большей части группы ЯНАО, что является на 18% больше, чем в

Сравнительный динамический анализ демографических и клинических параметров пациентов Регистра КАГ в зависимости от места проживания

Comparative dynamic analysis of demographic and clinical parameters of patients of the Coronary Angiography Registry depending on the place of residence

		Группа 1 (Тюмень и юг обл.)	Группа 2 (ЯНАО)	p
Возраст, лет		53,4±4,0	52,9±4,7	0,295
Мужчины, n (%)		60 (70,6)	112 (77,8)	0,224
Индекс массы тела, кг/м ²	исходно	31,2±5,3	31,9±5,5	0,266
	в динамике	31,4±5,3	32,6±5,8	0,105
	p	0,294	0,005	
Ожирение, n (%)	исходно	48 (56,5)	93 (64,6)	0,223
	в динамике	49 (57,6)	103 (71,5)	0,032
	p	1,000	0,031	
Курение, n (%)	исходно	19 (22,4)	39 (27,1)	0,426
	в динамике	12 (14,1)	33 (22,9)	0,105
	p	0,016	0,286	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	исходно	12 (14,1)	19 (13,2)	0,844
	в динамике	22 (25,9)	52 (36,1)	0,143
	p	0,006	<0,001	
Безболевая стенокардия, n (%)	исходно	10 (11,8)	5 (3,5)	0,014
	в динамике	9 (10,6)	7 (4,9)	0,100
	p	1,000	0,727	
Стенокардия напряжения, n (%)	исходно	62 (72,9)	106 (73,6)	0,912
	в динамике	69 (81,2)	127 (88,2)	0,144
	p	0,118	<0,001	
ФК стенокардии напряжения, n (%)	исходно			0,009
	I ФК	14 (22,6)	7 (6,6)	
	II ФК	35 (56,5)	67 (63,2)	
	III ФК	13 (21,0)	32 (30,2)	
	в динамике			0,941
	I ФК	7 (10,1)	11 (8,7)	
	II ФК	50 (72,5)	94 (74,0)	
	III ФК	12 (17,4)	22 (17,3)	
p	0,035	0,271		
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	исходно	24 (28,2)	64 (44,4)	0,015
	в динамике	30 (35,3)	79 (54,9)	0,004
	p	0,070	<0,001	
Артериальная гипертензия, n (%)	исходно	75 (88,2)	122 (84,7)	0,459
	в динамике	83 (97,6)	140 (97,2)	0,846
	p	0,021	<0,001	
Степень артериальной гипертензии, n (%)	исходно			0,139
	I степень	6 (8,0)	12 (9,8)	
	II степень	19 (25,3)	46 (37,7)	
	III степень	50 (66,7)	64 (52,5)	
	в динамике			0,463
	I степень	5 (6,1)	14 (10,0)	
	II степень	19 (23,2)	37 (26,4)	
III степень	58 (70,7)	89 (63,6)		

		Группа 1 (Тюмень и юг обл.)	Группа 2 (ЯНАО)	p
Возраст, лет		53,4±4,0	52,9±4,7	0,295
Мужчины, n (%)		60 (70,6)	112 (77,8)	0,224
Степень артериальной гипертензии, n (%)	p	0,392	<0,001	
ФК ХСН по NYHA, n (%)	исходно			
	1 ФК	26 (30,6)	30 (20,8)	0,097
	2 ФК	49 (57,6)	100 (69,4)	0,070
	3-4 ФК	10 (11,8)	14 (9,7)	0,626
	в динамике			
	1 ФК	14 (16,5)	16 (11,1)	0,438
	2 ФК	54 (63,5)	105 (72,9)	0,136
	3-4 ФК	17 (20,0)	23 (16,0)	0,246
	p	0,012	0,056	

Таблица 2

**Сравнительный динамический анализ лабораторных параметров пациентов
Регистра КАГ в зависимости от места проживания**

Table 2

**Comparative dynamic analysis of laboratory parameters of patients
of the Coronary Angiography Registry depending on the place of residence**

		Группа 1 (Тюмень и юг обл.)	Группа 2 (ЯНАО)	p
Дислипидемия, n (%)	исходно	73 (93,6)	135 (95,1)	0,758
	в динамике	83 (97,6)	142 (98,6)	0,629
	p	0,375	0,180	
Общий холестерин, ммоль/л	исходно	5,06±1,17	4,95±1,16	0,548
	в динамике	4,26±1,05	4,54±1,11	0,049
	p	<0,001	0,002	
ХСЛПВП, ммоль/л	исходно	1,22±0,33	1,08±0,27	<0,001
	в динамике	1,23±0,31	1,16±0,31	0,046
	p	0,983	<0,001	
ХСЛПНП, ммоль/л	исходно	3,13±0,97	3,08±0,96	0,869
	в динамике	2,51±0,88	2,71±0,93	0,088
	p	<0,001	<0,001	
Триглицериды, ммоль/л	исходно	1,51 [1,20; 1,98]	1,70 [1,23; 2,38]	0,175
	в динамике	1,26 [1,04; 1,89]	1,52 [1,19; 2,08]	0,007
	p	0,008	0,019	
Эритроциты, 10 ¹² /л	исходно	4,80±0,43	4,82±0,45	0,947
	в динамике	4,91±0,52	4,93±0,46	0,653
	p	0,009	<0,001	
Гемоглобин, г/л	исходно	146,6±15,7	145,3±14,2	0,520
	в динамике	144,2±14,5	142,3±13,1	0,306
	p	0,182	0,001	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	исходно	5,78±1,16	5,71±1,50	0,340
	в динамике	6,23±1,95	6,36±1,98	0,819
	p	0,001	<0,001	

группе юга области. На 2-й точке количество значимых поражений выровнялось между группами, однако частота коронарных окклюзий как на 1-й, так и на 2-й точках значимо различалась между группами и была выше в группе ЯНАО. Обращает внимание тот факт, что в группе ЯНАО в большем проценте случаев выполнялись чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарное шунти-

рование (АКШ): выявлена тенденция к большей в группе ЯНАО суммарной частоте выполненных вмешательств на коронарных артериях.

При оценке результатов эхокардиографии (таблица 4) было выявлено значимое увеличение частоты аортальной регургитации в группе ЯНАО - в основном за счет аортальной регургитации 1 степени, прирост которой составил в этой группе

Таблица 3

Сравнительный динамический анализ параметров коронарной ангиографии пациентов Регистра КАГ в зависимости от места проживания

Table 3

Comparative dynamic analysis of coronary angiography parameters of patients of the Coronary Angiography Registry depending on the place of residence

		Группа 1 (Тюмень и юг обл.)	Группа 2 (ЯНАО)	p
Количество гемодинамически значимых поражений коронарных артерий, n (%)	исходно			
	поражений нет	53 (62,4)	64 (44,4)	0,009
	однососудистое поражение	20 (23,5)	49 (34,0)	0,094
	двухсосудистое поражение	6 (7,1)	17 (11,8)	0,248
	трехсосудистое поражение и более	6 (7,1)	14 (9,7)	0,490
	в динамике			
	поражений нет	43 (50,6)	78 (54,2)	0,600
	однососудистое поражение	23 (27,1)	34 (23,6)	0,560
	двухсосудистое поражение	12 (14,1)	13 (9,0)	0,233
	трехсосудистое поражение и более	7 (8,2)	19 (13,2)	0,253
	p	0,317	0,086	
Наличие окклюзионного поражения	исходно	10 (11,8)	34 (23,6)	0,028
	в динамике	14 (16,5)	41 (28,5)	0,040
	p	0,289	0,281	
Вмешательства за период наблюдения, n (%)	АКШ	1 (1,2)	7 (4,9)	0,142
	ЧКВ	36 (42,4)	74 (51,4)	0,186
	АКШ+ЧКВ	36 (42,4)	80 (55,6)	0,054

18%. В группе жителей юга области наблюдалась аналогичная динамика, однако статистической значимости она не достигла, выразившись только тенденцией. Похожая ситуация наблюдалась с выявлением признаков атеросклеротического поражения восходящей аорты: значимое увеличение их частоты наблюдалось в группе ЯНАО на 2-й точке, в группе жителей юга области отмечена только тенденция. При этом различий между группами ни по аортальной регургитации, ни по атеросклеротическому поражению восходящей аорты не было. По частоте выявления аортального стеноза межгрупповых различий и значимой динамики внутри групп не обнаружено.

Частота выявления постинфарктных изменений миокарда по данным эхокардиографии исходно между группами статистически не различалась, на 2-й точке она была значимо выше в группе жителей ЯНАО – постинфарктные изменения имели больше четверти пациентов этой группы. В динамике значи-

мое увеличение частоты постинфарктных изменений миокарда также наблюдалось в группе ЯНАО.

Индекс асинергии левого желудочка (ЛЖ) на 2-й точке наблюдения стал значимо больше в группе ЯНАО в сравнении группой юга области, в динамике в группе ЯНАО выявлена только тенденция к увеличению этого показателя. Средние значения фракции выброса ЛЖ в динамике незначительно, но статистически значимо уменьшились в обеих группах, но в течение периода наблюдения находились в пределах нормы. При этом между группами фракции выброса ЛЖ не различалась.

Индексы линейных размеров полостей сердца в период наблюдения оставались в пределах нормы. Индекс диаметра корня аорты между группами не различался, значимо увеличившись на 2-й точке в группе юга области. Индексированный конечно-диастолический размер ЛЖ исходно был больше в группе юга области, но на 2-й точке различия между группами по этому показателю исчезли. Индекс передне-заднего размера левого предсердия, на-

Сравнительный динамический анализ параметров эхокардиографии пациентов
Регистра КАГ в зависимости от места проживания

Comparative dynamic analysis of echocardiographic parameters of patients
of the Coronary Angiography Registry depending on the place of residence

		Группа 1 (Тюмень и юг обл.)	Группа 2 (ЯНАО)	p
Аортальная регургитация, n (%)	исходно			
	нет	57 (81,5)	110 (86,6)	0,612
	1 степень	12 (17,1)	16 (12,6)	
	2 степень	1 (1,4)	1 (0,8)	
	в динамике			
	нет	46 (65,7)	83 (65,4)	0,486
	1 степень	21 (30,0)	42 (33,1)	
	2 степень	3 (4,3)	2 (1,6)	
p	0,060	<0,001		
Аортальный стеноз, n (%)	исходно			
	нет	67 (95,7)	124 (97,6)	0,392
	незначительный	3 (4,3)	2 (1,6)	
	умеренный	-	1 (0,8)	
	в динамике			
	нет	67 (95,7)	121 (95,3)	0,990
	незначительный	2 (2,9)	4 (3,1)	
	умеренный	1 (1,4)	2 (1,6)	
p	1,000	0,135		
Атеросклеротическое пора- жение восходящей аорты, n (%)	исходно	55 (78,6)	95 (74,8)	0,553
	в динамике	63 (90,0)	113 (89,0)	0,824
	p	0,077	0,002	
Постинфарктные измене- ния миокарда, n (%)	исходно	8 (11,4)	20 (15,7)	0,406
	в динамике	9 (12,9)	33 (26,0)	0,031
	p	1,000	<0,001	
Индекс асинергии	исходно	1,14±0,31	1,16±0,29	0,458
	в динамике	1,16±0,36	1,20±0,34	0,021
	p	0,909	0,067	
Фракция выброса левого желудочка, %	исходно	58,8±9,3	59,0±6,5	0,274
	в динамике	56,7±9,4	57,4±9,1	0,995
	p	0,025	0,043	
Индекс передне-заднего размера правого желудоч- ка, мм/м ²	исходно	12,6 [11,9; 13,7]	12,4 [11,7; 13,3]	0,128
	в динамике	13,3 [12,1; 14,3]	13,0 [12,2; 14,0]	0,370
	p	0,006	<0,001	
Индекс передне-заднего размера левого предсер- дия, мм/м ²	исходно	20,5 [19,0; 22,1]	20,2 [19,0; 21,4]	0,474
	в динамике	20,7 [19,6; 22,4]	20,4 [19,3; 22,0]	0,075
	p	0,002	0,041	
Индекс конечно-диасто- лического размера левого желудочка, мм/м ²	исходно	25,5±2,3	24,6±2,4	0,026
	в динамике	25,7±2,9	25,1±2,9	0,122
	p	0,849	0,413	
Индекс диаметра корня аорты, мм/м ²	исходно	17,2±2,1	17,4±1,7	0,457
	в динамике	17,6±1,9	17,6±1,7	0,858
	p	0,014	0,243	

против, исходно между группами не различался, а на 2-й точке стал больше в группе пациентов юга области, при этом значимо увеличившись в динамике внутри обеих групп. Индекс передне-заднего размера правого желудочка между группами не различался, но значимо увеличился в динамике внутри групп.

Переходя к обсуждению полученных результатов, отметим, что приоритетным направлением развития арктических территорий России является решение задач здоровьесбережения, а также увеличения продолжительности жизни их населения [1, 8, 9, 10]. Данное исследование представляет уникальные результаты проспективного наблюдения пациентов арктической зоны проживания в сравнении с жителями более комфортного климата. Сопоставимость групп по демографическим характеристикам позволяет говорить об отсутствии влияния возраста и пола на выявленные межгрупповые различия.

О том, что исходно сердечно-сосудистый статус был тяжелее в группе пациентов ЯНАО, говорят более частые в сравнении с пациентами юга области на 1-й точке наблюдения II и III ФК стенокардии напряжения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые коронарные поражения, в том числе окклюзии коронарных артерий, более низкий уровень ХСЛПВП. На 2-й точке наблюдения межгрупповые различия по частоте инфаркт миокарда и окклюзионных поражений, уровню ХСЛПВП сохранялись, при этом у пациентов ЯНАО стали чаще, чем у пациентов юга области, выявлять ожирение и эхо-признаки постинфарктных изменений, регистрировали более высокие индекс асинергии ЛЖ и уровень триглицеридов. Перечисленное свидетельствует о сравнительно ухудшившихся на 2-й точке наблюдений показателях сердечно-сосудистого статуса у пациентов ЯНАО. Отсутствие согласованности с данными о преобладании в Арктических регионах безболевого ишемии миокарда [4] объясняется исключением влияния пола и возраста на результаты нашего исследования.

По этой же причине нет полной согласованности и с результатами аналогичного исследования, включавшего только больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа [6], где также большинство обеих групп страдало АГ и не было различий по уровням общего холестерина между пациентами севера и юга региона, но по тяжести клинических проявлений ИБС группы не различались – вероятно, в силу большей коморбидности в отличие от пациентов нашего исследования.

Если говорить о внутригрупповой динамике в течение 9 лет наблюдения, обращает внимание рост частоты в обеих группах АГ, уровня тощачковой глюкозы, сахарного диабета 2 типа, что, очевидно, связано с увеличившимся возрастом. С увеличившейся частотой АГ коррелирует выросший в обеих группах индекс размера левого предсердия. При этом частота более тяжелой 3 степени АГ значимо выросла только в группе ЯНАО. О более быстро развивающихся возрастных изменениях у

пациентов ЯНАО свидетельствует и значимо выросшая только в этой группе частота выявления эхо-признаков атеросклероза аорты и аортальной регургитации.

Частота стенокардии напряжения значимо выросла только в группе ЯНАО – также, как и частота выявления постинфарктных изменений ЛЖ при ЭхоКГ, что вместе с большей частотой окклюзионных поражений и тенденцией к более часто проводимым АКШ и ЧКВ подтверждает более тяжелое течение атеросклеротического процесса именно в группе ЯНАО.

Таким образом, мы не можем говорить о сопоставимости тяжести проявлений ИБС у проживающих на Крайнем Севере в сравнении с жителями юга региона. Напротив, у жителей Арктических территорий региона отмечаются более выраженные проявления факторов сердечно-сосудистого риска и коронарного атеросклероза, а также более выраженное их прогрессирование. Эти результаты указывают на необходимость более активных мер первичной и вторичной профилактики ССЗ у жителей Арктики. Косвенным отражением приверженности к лечению является снижение в обеих группах уровней общего холестерина, триглицеридов и ХСЛП-НП. Интересно, что уровень ХСЛПВП в динамике значимо вырос только в группе ЯНАО. Однако этих изменений оказалось явно недостаточно для предотвращения развития нежелательных изменений в группах.

Ограничением исследования является невозможность оценки более используемых в настоящее время в сравнении с линейными объемных параметров ЭхоКГ, связанная с отсутствием их в Регистре КАГ в начале периода наблюдения.

Выводы. В течение 9-летнего наблюдения прошедшие плановую КАГ пациенты средней возрастной группы, проживающие в арктической зоне, отличались более тяжелыми исходными показателями сердечно-сосудистого статуса, а также более выраженной их отрицательной динамикой в сравнении с пациентами, проживавшими на юге Тюменской области.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: указ Президента Рос. Федерации от 07.05.2018 г. № 204 (дата обращения: 01.02.2021). [O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda: ukaz Prezidenta Ros. Federatsii ot 07.05.2018 g. №

- 204 (data obrashcheniya: 01.02.2021) [On the National Goals and Strategic Objectives of the Development of the Russian Federation for the Period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation No. 204 Dated 7 May 2018 (accessed: 1 February 2021)]. (in Russ.). <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>
2. Ревич Б.А., Харьков Т.Л., Подольная М.А. Динамика смертности и ожидаемой продолжительности жизни населения арктического/приарктического региона России в 1999-2014 годах // Экология человека. - 2017. - Т.24. - №9. - С. 48-58. [Revich BA, Kharkova TL, Podolnaya MA. Dinamika smertnosti i ozhidayemoy prodolzhitel'nosti zhizni naseleniya arkticheskogo/priarkticheskogo regiona Rossii v 1999-2014 godakh [Mortality dynamics and life expectancy of population of arctic/subarctic region of the Russian Federation in 1999-2014]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017. 24(9): 48-58 (in Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-9-48-58
 3. Карпин В. А. Медицинская экология Севера: актуальность, достижения и перспективы (обзор литературы) // Экология человека. - 2021. - №8. - С.4-11. [Karpin VA. Meditsinskaya ekologiya Severa: aktual'nost', dostizheniya i perspektivy (obzor literatury) [Medical Ecology of the Russian North: a Systematic Review of the Relevance, Achievements and Perspectives]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2021, 8, pp. 4-11 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-8-4-11
 4. Eugene EJ. Allostatic Load: Unique Orientation Towards Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *International Journal of Health and Biological Sciences* 2020; 3(1): 1-2. DOI: 10.46682/ijhbs.3.1.1
 5. Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера // Анализ риска здоровью. - 2020. - № 2. - С.101-109. [Lugovaya EA, Aver'yanova IV. Otsenka koeffitsiyenta napryazheniya adaptatsionnykh rezervov organizma pri khronicheskom vozdeystvii faktorov Severa [Assessing tension coefficient of body adaptation reserves under chronic exposure to factors existing in polar regions]. *Analiz riska zdorov'yu* [Health Risk Analysis]. 2020; 2: 101–109 (In Russ.)]. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11
 6. Kuznetsov VA, Yaroslavskaia EI, Bessonova MI, et al. Clinical manifestations and risk factors of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus in western Siberia. *Int J Circumpolar Health*. 2010 Jun; 69(3): 278-284. DOI: 10.3402/ijch.v69i3.17617
 7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan; 28(1): 1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
 8. Тарасенко Е.А., Хорева О.Б. Государственная политика по профилактике заболеваний и формированию здорового образа жизни в регионах Севера России: опыт, новаторство, перспективы. *Профилактическая медицина*. - 2017. - №5. - С.5-13. [Tarasenko EA, Khoreva OB. Gosudarstvennaya politika po profilaktike zabolevaniy i formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni v regionakh Severa Rossii: opyt, novatorstvo, perspektivy. *Profilakticheskaya meditsina*. - 2017. - №5. - С.5-13. [Tarasenko EA, Khoreva OB. Gosudarstvennaya politika po profilaktike zabolevaniy i formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni v regionakh Severa Rossii: opyt, novatorstvo, perspektivy [State policy on disease prevention and healthy lifestyle formation in the Russian North: experience, innovation, perspectives]. *Profilakticheskaya Meditsina* [The Russian Journal of Preventive Medicine]. 2017; 20(5): 5-13. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20172055-13
 9. Афанас Л.И., Воевода М.И., Пузырев В.П., Мельников В.Н. Арктическая медицина в XXI веке // Здоровье коренного и пришлого населения Чукотского автономного округа. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2018. С. 201-207. [Aftanas LI, Voevoda MI, Puzyrev VP, Melnikov VN. Arkticheskaya meditsina v XXI veke [Arctic Medicine in the 21st Century]. *Zdorov'ye korenного i prishlogo naseleniya Chukotskogo avtonomного okruga* [Health of the Indigenous and Newcomer Population of Chukotka Autonomous Okrug]. Novosibirsk: Akademicheskoye izdatel'stvo «Geo» [Novosibirsk: Academic Publishing House «Geo»], 2018, pp. 201-207 (In Russ.)].
 10. Сергейчик О.И., Ярославская Е.И., Плюснин А.В. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. – 2022. - Т.10, №1 - С.64-72. [Sergeychik OI, Yaroslavskaia EI, Plyusnin AV. Vliyaniye faktorov vneshney sredy na risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy naseleniya Arktiki (obzor) [Impact of Environmental Factors on the Risk of Cardiovascular Disease in the Population of the Arctic (Review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Medical and Biological Research]. 2021; 10(1): 64–72 (In Russ.)]. DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В КЛИНИКУ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

ДЕЛЯН ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6816-4253; SPIN-код: 5562-4056, доцент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: viktoria_delyan@mail.ru

СИБГАТУЛЛИНА НАИЛЯ АСХАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7879-6796; ассистент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: nailyasibg@mail.ru

ЗАКИРОВА ГУЗЕЛЬ НАКИПОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7980-9165; руководитель Городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городская клиническая больница» №7, Россия, 320103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: zakirova.guzel@gmail.com

АХМЕДЗЯНОВА ДАМИРА ГУМАРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9809-0806; врач-аллерголог-иммунолог Городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городская клиническая больница» №7, Россия, 320103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: ahmdamira@yandex.ru

ЮНУСОВА ДИАНА ФАРИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8023-6034; клинический ординатор кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МР, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: yunusovadiana10@gmail.com

Реферат. Введение. Анафилаксия — это серьезная генерализованная реакция гиперчувствительности, поражающая более одной системы органов, которая может начаться очень быстро, а симптомы могут быть тяжелыми или опасными для жизни. Профиль триггеров и кофакторов анафилаксии зависит от возраста и варьирует в разных географических регионах. Клинические проявления анафилаксии разнообразны, одним из наиболее тяжелых ее клинических фенотипов является анафилактоидический шок. **Цель исследования** - Оценить значимость различных групп триггеров, кофакторов и клинических особенностей анафилактоидического шока у пациентов, госпитализированных в отделение аллергологии и иммунологии «Городская клиническая больница» №7 города Казани. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 107 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в отделение аллергологии и иммунологии с диагнозом анафилактоидический шок (Т78.0, Т78.2, Т80.5, Т88.6) за три календарных года (с 01.01.2018 по 31.12.2020). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistical Package for Social Sciences (v.18.0). **Результаты и обсуждение.** Показано, что наиболее частым триггером анафилактоидического шока у госпитализированных пациентов были лекарственные средства, тогда как пищевые продукты и укусы насекомых приводили к развитию шока гораздо реже и приблизительно с одинаковой частотой. Подавляющее большинство пациентов не имели сопутствующих заболеваний, а также не принимали сопутствующей терапии, являющихся факторами риска тяжелого течения анафилаксии. Наиболее частым симптомом, дополняющим клинику анафилактоидического шока, были изменения кожи, затем следовали, приблизительно с одинаковой частотой, гастроинтестинальные и респираторные симптомы, наиболее редко регистрировались неврологические симптомы. **Вывод.** Для верификации триггера в качестве причины анафилактоидического шока необходимо, после разрешения его симптомов, проведение аллергологического обследования. Для оценки влияния экзогенных и эндогенных кофакторов на возникновение анафилаксии и тяжесть ее течения необходимо проведение проспективных исследований.

Ключевые слова: анафилаксия, анафилактоидический шок, триггеры, кофакторы.

Для ссылки: Делян В.И., Сибгатуллина Н.А., Закирова Г.Н., и др. Этиологические и клинические особенности анафилактоидического шока у пациентов, госпитализированных в клинику экстренной медицины // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.24-30. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).24-30.

ETIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF ANAPHYLACTIC SHOCK IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE EMERGENCY MEDICINE CLINIC

DELYAN VICTORIA Y., ORCID ID: 0000-0001-6816-4253, SPIN-code: 5562-4056; Associate Professor of the Department of Allergology and Immunology of the Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Butlerova st., 36, e-mail: viktoria_delyan@mail.ru

SIBGATULLINA NAILYA A., ORCID ID: 0000-0002-7879-6796; Assistant Professor of the Department of Allergology and Immunology, Kazan State Medical, Russia, 420012, Kazan, st. Butlerova, 36, e-mail: nailyasibg@mail.ru

ZAKIROVA GUZEL N., ORCID ID: 0000-0002-7980-9165; Head of the City Center of Allergology and Immunology, «City Clinical Hospital» No. 7, Russia, 320103, Kazan, st. Chuykova, 54, e-mail: zakirova.guzel@gmail.com

AKHMEDZIANOVA DAMIRA G., ORCID ID: 0000-0001-9809-0806; allergologist-immunologist of the City Center of Allergology and Immunology of the City Clinical Hospital No. 7, Russia, 320103, Kazan, st. Chuykova, 54, e-mail: ahmdamira@yandex.ru

YUNUSOVA DIANA F., ORCID ID: 0000-0002-8023-6034; resident physician, Department of Allergology and Immunology of the Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, st. Butlerova, 36, e-mail: yunusovadiana10@gmail.com

Abstract. Introduction. Anaphylaxis is a severe generalized hypersensitivity reaction affecting more than one organ system that can start very quickly and symptoms can be severe or life-threatening. The profile of triggers and cofactors for anaphylaxis is age dependent and varies across geographies. The clinical manifestations of anaphylaxis are diverse, one of its most severe clinical phenotypes is anaphylactic shock. **Aim.** To assess the significance of various groups of triggers, cofactors and clinical features of anaphylactic shock in patients hospitalized in the Department of Allergology and Immunology of the Kazan City Clinical Hospital No. 7. **Material and methods.** A retrospective analysis of 107

medical records of inpatients hospitalized in the Department of Allergology and Immunology of City Clinical Hospital No. 7 with a diagnosis of anaphylactic shock (T78.0, T78.2, T80.5, T88.6) was carried out for three calendar years (from 01.01.2018 to 31.12.2020). Statistical data processing was carried out using the Statistical Package for Social Sciences (v.18.0). **Results and discussion.** It has been shown that medicines were the most common trigger for anaphylactic shock in hospitalized patients, while food and insect bites led to the development of shock much less frequently and with approximately the same frequency. The vast majority of patients did not have concomitant diseases, and also did not take concomitant therapy, which are risk factors for the severe course of anaphylaxis. Skin changes were the most frequent symptom, supplementing the clinic of anaphylactic shock, followed, approximately with equal frequency, by gastrointestinal and respiratory symptoms, neurological symptoms were most rarely recorded. **Conclusion.** To verify the trigger as the cause of anaphylactic shock, it is necessary to conduct an allergological examination after the resolution of its symptoms. To assess the influence of exogenous and endogenous cofactors on the occurrence of anaphylaxis and the severity of its course, it is necessary to conduct prospective studies.

Key words: anaphylaxis, anaphylactic shock, triggers, cofactors.

For reference: Delyan VY, Sibgatullina NA, Zakirova GN, et al. Etiological and clinical features of anaphylactic shock in patients hospitalized in the emergency medicine clinic. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 24-30. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).24-30.

Введение. Анафилаксия (АН) — это серьезная генерализованная реакция гиперчувствительности, поражающая более одной системы органов (например, кожу, дыхательные пути и/или желудочно-кишечный тракт). Она может начаться очень быстро, а симптомы могут быть тяжелыми или опасными для жизни [1,2,3]. Точных эпидемиологических данных об АН во всем мире критически не хватает. Недавние публикации показывают, что заболеваемость АН во взрослой популяции составляет от 50 до 112 эпизодов на 100 000 человек в год, а ее распространенность оценивается в 0,3–5,1% [4,5]. Такой значительный разброс в оценке заболеваемости и распространенности АН обусловлен использованием различных определений и методологий ее исследования, а также особенностями функционирования систем здравоохранения в различных географических регионах. У 26,5–54,0% пациентов с анафилаксией в течение жизни возникают рецидивы генерализованных реакций [6]. Во всем мире имеет место глобальный рост числа госпитализаций по поводу АН и увеличение ее продолжительности, однако роста ее смертельных исходов не наблюдается, и они составляют от 0,35 до 1,06 смертей на миллион человек в год [7].

В 2005 году на втором симпозиуме Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США и организации по изучению пищевой аллергии и анафилаксии (National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food allergy and anaphylaxis Network, NIAID/FAAN) были предложены критерии диагностики АН [1]. Согласно этим критериям, АН весьма вероятна, если выполняется любой из следующих трех критериев:

1. Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) с поражением кожи, слизистой ткани или того и другого (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, мягкого неба) и по крайней мере один из следующих признаков:

а. респираторные нарушения (например, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха и гипоксемия);

б. снижение артериального давления (АД) или связанные с этим симптомы (например, коллапс, обморок, потеря сознания).

2. Два или более из следующих признаков, которые возникают быстро после контакта с вероятным для данного пациента аллергеном (от нескольких минут до нескольких часов):

а. поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, покраснение и зуд кожи, отек губ, языка и мягкого неба);

б. респираторные нарушения (например, одышка, диспноэ, свистящие хрипы, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);

с. снижение АД или связанные с этим симптомы (например, коллапс, обморок, потеря сознания);

д. стойкие желудочно-кишечные симптомы (например, спастическая боль в животе, тошнота, рвота, диарея).

3. Снижение АД после воздействия известного для данного пациента аллергена (от нескольких минут до нескольких часов):

а. у взрослых пациентов снижением АД считается уменьшение систолического давления ниже 90 мм рт. ст. или более чем 30% снижение от исходного уровня;

б. у младенцев и детей показатели низкого систолического давления зависят от возраста; у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года низким считается систолическое давление ниже 70 мм. рт. ст.; у детей в возрасте от 1 года до 10 лет нижняя граница систолического АД рассчитывается по формуле 70 мм. рт. ст. + (2 × количество лет); у детей в возрасте 11-17 лет нижняя граница систолического АД составляет 90 мм рт. ст.

Как было показано в нескольких исследованиях, посвященных диагностике и лечению анафилаксии, предложенные клинические критерии демонстрируют высокую чувствительность (85,4-98,7%) и хорошую специфичность (61,4-78,8%) [8,9]. АН является неотложной клинической ситуацией, в связи с чем диагноз необходимо ставить быстро, поэтому данные критерии являются основным рабочим инструментом в выявлении случаев анафилаксии.

Наиболее распространенными группами триггеров АН во всем мире являются пищевые продукты, лекарства и яд насекомых, однако их профиль зависит от возраста и варьирует в разных географических регионах [5,7,10,11,12]. Так для младенцев, детей, подростков и молодых людей

наиболее частой причиной развития АН являются пищевые продукты, тогда как у взрослых пациентов ведущими триггерами выступают лекарственные средства (ЛС) [10,12,13]. Кроме того, с возрастом имеет место тенденция к увеличению частоты и тяжести лекарственно-индуцированной АН, что, вероятно, связано с наличием у пожилых пациентов сопутствующих заболеваний и, в связи с этим, более высоким потреблением лекарств [13,14,15]. Среди ЛС, которые наиболее часто вызывают лекарственную аллергию вообще и АН в частности, первое место занимают антибиотики и анальгетики, причем в разных географических регионах в качестве триггеров АН выступают разные ЛС, что, обусловлено особенностями местных схем их назначений, а также генетическими различиями пациентов. Другим частым триггером АН у взрослых пациентов является яд насекомых. Исследования показали, что частота системных генерализованных реакций на укусы насекомых в популяции США колеблется от 0,5% до 3,3%, а в Европе от 0,3% до 7,5% [16].

Клинические проявления АН разнообразны и зависят от вовлечения в процесс той или иной системы органов, причем сочетание симптомов варьирует у разных пациентов и даже у одного и того же пациента при повторных эпизодах АН [17]. Среди симптомов в подавляющем большинстве случаев имеют место кожные проявления, которые встречаются в 80-90% всех случаев АН, затем следуют сердечно-сосудистые (72%) и респираторные симптомы (68%), причем респираторные проявления чаще возникают у детей, а у взрослых пациентов преобладают сердечно-сосудистые симптомы (18). Гораздо реже при АН встречаются гастроинтестинальные и неврологические симптомы, которые, согласно данным литературы, регистрируются у 35-45% и 10-15% пациентов соответственно. Для клинической картины АН характерно быстрое и одновременное появление симптомов, которые могут очень быстро прогрессировать с развитием фатального исхода уже через 30 минут при воздействии пищевых триггеров, 15 минут после укуса насекомого и 5 минут при парентеральном введении лекарственного препарата [18].

Одним из наиболее тяжелых клинических фенотипов АН является анафилактический шок (АШ). АШ – это острая недостаточность кровообращения в результате анафилаксии, которая проявляется снижением систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или более чем на 30 % от рабочего уровня и приводит к гипоксии жизненно важных органов [19].

Цель работы. Оценить значимость различных групп триггеров, кофакторов и клинических особенностей АШ у пациентов, госпитализированных в отделение аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы №7 города Казани.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ 107 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в отделение аллергологии и иммунологии городской клинической больницы №7 с диагнозом анафилактический

шок (Т78.0, Т78.2, Т80.5, Т88.6) за три календарных года (с 01.01.2018 по 31.12. 2020).

В работе проанализированы группы триггеров, приведших к развитию АШ, сопутствующие заболевания и терапия, постоянно принимаемая по поводу сопутствующих хронических заболеваний, а также симптомы, дополняющие клинику острой недостаточности кровообращения.

Учитывая ретроспективный характер исследования его одобрение локальным этическим комитетом не проводилось. Письменное информированное согласие на диагностику и лечение, обработку данных и использование результатов в научных целях было получено от каждого пациента. По половому признаку пациенты распределялись следующим образом: женщин 70 (66,4%), мужчин 37 (34,6%). Возраст пациентов составил (46,5±17,3) года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (v.18.0). Таблицы сопряженности, полученные в ходе расчетов, анализировались с применением точного критерия Фишера (в случае таблицы размерностью 2x2) или критерия χ^2 (в случае таблиц произвольной размерности). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ причин развития АШ показал, что в качестве его триггеров выступали лекарственные средства, различные пищевые продукты и укусы перепончатокрылых насекомых (оса, пчела или шершень). При этом 87 (81,3%) пациентов связали развитие своего состояния с приемом ЛС, тогда как пищевые продукты и укусы насекомых привели к развитию АШ у 11 (10,3%) и 9 (8,4%) пациентов соответственно, причем достоверной разницы в частоте АШ, вызванного пищей и ядом насекомых, не отмечалось ($p < 0,634$) (рис. 1). Среди ЛС, наиболее часто пациенты сообщали о применении НПВП, местных анестетиков (лидокаин, новокаин, ультракаин и артикаин), антибиотиков (цефалоспорины, амоксициллин), поливитаминных препаратов. Следует отметить, что никто из пациентов данной группы не имел ранее в анамнезе каких-либо проявлений реакций лекарственной гиперчувствительности. В качестве пищевых триггеров АШ выступали различные десерты промышленного производства, газированные напитки, приправы и специи (горчица, имбирь), рыба и моллюски. Ни один из пациентов данной группы также не имел ранее реакций на пищу, включая местные реакции. Следует отметить, что ретроспективный характер анализа позволяет лишь констатировать наличие связи триггер – АШ, но не позволяет утверждать о наличии у пациента истинной лекарственной или пищевой аллергии, так как патогенез развития АН разнообразен и наряду с IgE-опосредованными аллергическими реакциями возможно участие других, не-IgE-опосредованных механизмов, например, активации системы комплемента с образованием анафилатоксинов C3a и C5a, каскадной активации факторов свертывания крови или прямого действия триггера (ЛС) на Mas-свя-

занный с G- белком рецептор X2 (MRGPRX2) тучных клеток с их последующей дегрануляцией [20]. Для верификации причинно-следственной связи аллерген – АН необходимо в последующем, через 4-6 недель после полного разрешения симптомов АШ, проведение аллергологического обследования с подозреваемым триггером. Иная ситуация отмечалась в группе пациентов с АШ, возникшем после укуса насекомого (пчела, оса). Все пациенты знали о наличии у них аллергии на яд перепончатокрылого насекомого и сообщили о наличии в анамнезе ранее подобных генерализованных реакций различной степени выраженности.

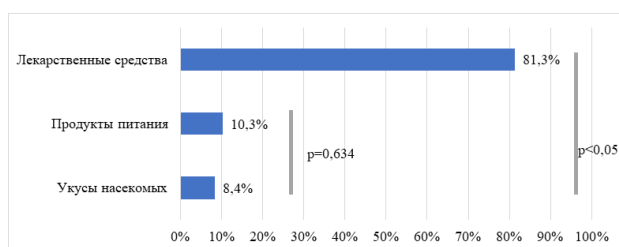


Рис. 1. Частота встречаемости триггеров анафилактического шока
Fig. 1. Frequency of occurrence of triggers of anaphylactic shock

Развитие реакций гиперчувствительности, их тяжесть и исход зависит не только от характера триггера и его дозы, но и от наличия у пациента некоторых эндогенных и экзогенных обстоятельств, которые принято называть кофакторами анафилаксии [21]. Согласно современным представлениям, выделяют эндогенные кофакторы, к которым относятся бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой систем, мастоцитоз, фазы менструального цикла и экзогенные кофакторы, в качестве которых выступают физические упражнения, прием алкоголя, острые инфекции, стресс, недосыпание [21,22,23]. Считается, что кофакторы играют роль в развитии примерно в 30% анафилактических реакций у взрослых пациентов [24].

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что 15 (14%) пациентов имели хронические заболевания органов дыхания, из них у 4 (3,7%) пациентов наблюдалась бронхиальная астма, а 11 (10,3%) пациентов сообщили о хроническом бронхите. Заболевания сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы у 22 (20,6%) пациентов, при этом гипертоническая болезнь встречалась достоверно чаще - у 15 (14,0%) человек, еще 4 (3,7%) пациента имели сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, у 3 (2,8%) пациентов была зарегистрирована только ишемическая болезнь сердца. Таким образом, большинство пациентов с АШ не имели в анамнезе указаний на наличие как бронхиальной астмы, так и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, что не позволяет рассматривать их как отягчающий фактор, способствующий развитию АШ в анализируемой когорте пациентов. Возможно, что для оценки влияния указанных сопутствующих заболеваний на

риск возникновения АН и тяжесть ее течения необходимо провести сравнительный анализ групп пациентов с любыми острыми аллергическими реакциями и пациентов с АН, а также отдельно оценить пациентов с АШ как наиболее тяжелым вариантом течения АН.

При анализе сопутствующей терапии мы акцентировали свое внимание на приеме пациентами ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, поскольку некоторые недавние исследования показали, что эти две группы препаратов утяжеляют течение АН, хотя механизм этого действия полностью не установлен [25]. Анализ показал, что 9 (8,4%) пациентов постоянно принимали различные препараты, относящиеся к группе ингибиторов АПФ, а 1 (0,9%) пациент принимал бисопролол (бета-блокатор). Учитывая, что подавляющее большинство пациентов с АШ не получали сопутствующую терапию ингибиторами АПФ и/или бета-блокаторами, а также отсутствие фатальных исходов АШ, полученные нами результаты не позволяют говорить о препаратах этих групп как о факторах риска тяжелого течения АН в рассматриваемой группе пациентов.

Мы не смогли оценить влияние других, указанных ранее, экзогенных и эндогенных кофакторов на тяжесть АШ, так как интересующие нас данные отсутствовали в историях болезни.

Следует отметить, что поскольку в исследовании мы рассматривали когорту пациентов с АШ, то снижение систолического АД ниже 90 мм. рт. ст. на момент госпитализации наблюдалось у всех пациентов, причем снижение АД у 38 (35,5%) пациентов сопровождалось головокружением и выраженной слабостью, а у 35 (32,7%) пациентов потерей сознания. Кроме гипотонии и связанных с ней симптомов (головокружения, потери сознания) у пациентов имели место также кожные, гастроинтестинальные, респираторные и неврологические симптомы, а также их разнообразное сочетание.

Изменения со стороны кожи и слизистых встречались достоверно чаще и были зарегистрированы у 50 (46,7%) пациентов, причем у 19 из них (17,8%) кожные симптомы сочетались с респираторными, желудочно-кишечными и неврологическими симптомами, однако достоверной разницы между различными комбинациями симптомов выявлено не было. Среди симптомов поражения кожи и слизистых у пациентов с АШ приблизительно с одинаковой частотой встречались диффузная гиперемия кожных покровов (14 (13,1% пациентов), генерализованная крапивница (14 (13,1%) пациентов) и сочетание крапивницы и ангиоотека (18 (16,8%) пациентов), изолированный ангиоотек был выявлен только у 4 (3,7%) пациентов. Согласно данным литературы, кожные симптомы являются наиболее частыми проявлениями анафилаксии, они регистрируются у 80-90% пациентов [26]. Однако, в нашем исследовании изменения со стороны кожи и слизистых регистрировались гораздо реже, только у 46,7% пациентов. По-видимому, данный факт обусловлен тем, что мы анализировали не все случаи АН, а только лишь один из вариантов ее течения, а именно АШ.

Респираторные и желудочно-кишечные симптомы встречались приблизительно с одинаковой частотой и наблюдались соответственно у 25 (23,4%) и 19 (17,8%) пациентов ($p < 0,312$). Анализ респираторных симптомов показал, что у 11 (10,3%) пациентов регистрировались признаки вовлечения верхних дыхательных путей, такие как затрудненность носового дыхания (4 (3,7%) пациентов) и отек гортани (7 (6,5%) пациентов), а у 14 (13,1%) пациентов развился бронхоспазм, который свидетельствовал о вовлечении в процесс нижних дыхательных путей. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта встречались у 19 (17,8%) пациентов, причем тошнота регистрировалась у 13 (12,1%) пациентов, а рвота у 6 (5,6%) пациентов. Неврологическая симптоматика была представлена тремором и встречалась только у 8 (7,5%) пациентов (рис. 2). Таким образом, анализ частоты выявленных симптомов, дополняющих гипотонию, показал, что у наиболее часто у пациентов с АШ регистрировались кожные симптомы, затем следовали респираторные и желудочно-кишечные проявления, достоверно реже имела место неврологическая симптоматика.

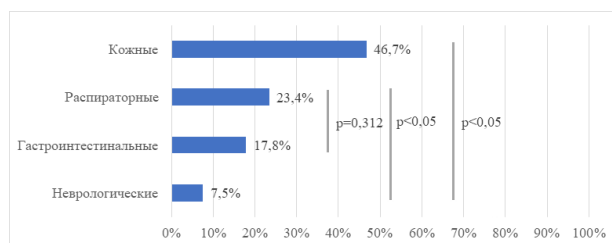


Рис. 2. Частота встречаемости симптомов, дополняющих гипотонию при анафилактическом шоке

Fig. 2. The frequency of occurrence of symptoms that complement hypotension in anaphylactic shock

Выводы.

1. Наиболее частым триггером АШ у пациента, госпитализированных в центр экстренной медицины, были лекарственные средства.
2. Кроме гипотонии и ассоциированных с ней симптомов (головокружение, слабость, потеря сознания) в клинике АШ присутствовали также кожные, желудочно-кишечные, респираторные и неврологические симптомы.
3. Наиболее частым симптомом, дополняющим гипотонию, были кожные проявления, а также их сочетание с респираторными, желудочно-кишечными и неврологическими симптомами.
4. Наиболее редким симптомом, дополняющим гипотонию, были неврологические симптомы.
5. Для оценки влияния экзогенных и эндогенных кофакторов на возникновение, АН необходимо проведение проспективных исследований, в ходе которых следовало бы оценить встречаемость кофакторов в группах пациентов с острыми аллергическими реакциями вообще и у пациентов с АН в частности.
6. Для оценки влияния эндогенных и экзогенных кофакторов на тяжесть течения анафилаксии необходимо проанализировать их частоту в группе пациентов с АН и АШ.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2): 391-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30; 13(10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
3. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(3): 477-80.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1104.
4. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, et al; on behalf the Joint Allergy Academies. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Apr 4; 14:12. DOI: 10.1186/s13223-018-0234-0
5. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30; 13(10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
6. Tejedor-Alonso M A, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions from the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(3): 163-75; quiz follow 174-5.
7. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(4): 1169-1176. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.027. Epub 2019 Nov 28
8. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):748-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.030. Epub 2011 Nov 1.
9. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(6): 1220-1226. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.003. Epub 2016 Jul 9.
10. Tham EH, Leung ASY, Pacharn P, et al; APAPARI Anaphylaxis Study Group. Anaphylaxis - Lessons learnt when East meets West. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30(7): 681-688. DOI: 10.1111/pai.13098

11. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 461-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.016. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24144575
12. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4): 1128-1137.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.015. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26806049
13. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, et al. Drug-Induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(1): 103-111. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.010. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29969686; PMCID: PMC6311439
14. Zhao Y, Sun S, Li X, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10-year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(5): 1349-1358. DOI: 10.1007/s11096-017-0535-2. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29086147; PMCID: PMC6208584
15. Castells MC. Capturing Drug-Induced Anaphylaxis Through Electronic Health Records: A Step Forward. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(1): 112-113. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.045. PMID: 30598173
16. Golden DB, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jan; 118(1): 28-54. DOI: 10.1016/j.anai.2016.10.031. PMID: 28007086
17. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69(8): 1026-45. DOI: 10.1111/all.12437. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909803
18. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012; 67(5): 691-8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22335765
19. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г., и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – No 3. – С.15–26. [Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafieva NG, et al. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [Anaphylactic shock. Clinical guidelines of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists"]. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova [Annals of Critical Care].* 2020; 3: 15–26. (In Russ.)). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
20. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, et al. Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(2): 73-82; quiz 2p following 83. DOI: 10.18176/jiaci.0046. PMID: 27164622
21. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy.* 2016; 71(9): 1241-55. DOI: 10.1111/all.12924. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27138061
22. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017; 8: 1193. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01193. PMID: 29018449; PMCID: PMC5623009
23. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018; 73(6): 1322-1330. DOI: 10.1111/all.13380. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29318637
24. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy.* 2013 Sep; 68(9): 1085-92. DOI: 10.1111/all.12193. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23909934
25. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, et al. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(3): 879-897.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.042. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30408615
26. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A, et al. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(1): 80-85. DOI: 10.1016/j.anai.2016.10.025. PMID: 28007089

СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

КАРПУК НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9991-7034; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом ФПК и ПК. Витебский государственный медицинский университет, 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; e-mail: ms.karpuk@mail.ru

РУБНИКОВИЧ СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7450-3757; член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета, 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: rubnikovich@mail.ru

ЖИЛЬЦОВ ИВАН ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4912-2880; д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК. Витебский государственный медицинский университет, 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; e-mail: zhylytsou@tut.by

МАЗУР ОКСАНА ЧЕСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6093-4548; науч. сотрудник, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27; e-mail: terezia@mail.ru

КАРПУК ИВАН ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9991-7035; докт. мед. наук, профессор кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом ФПК и ПК, декан стоматологического факультета Витебского государственного медицинского университета, 210009, Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 27; e-mail: ikarpuk@mail.ru

МИХАЛЕНКО ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4543-2862; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27; e-mail: michalenko75@mail.ru

Реферат. Введение. Подавляющее количество злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости приходится на плоскоклеточный рак. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости. **Цель исследования:** определить патогенные соматические мутации у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и дисплазией эпителия 1 степени. **Материалы и методы исследования:** материалом для исследования являлись 24 образца измененного эпителия слизистой оболочки ротовой полости пациентов с лейкоплакией. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты из образцов использовали набор «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» (Qiagen, Германия). Секвенирование выполняли при помощи секвенатора Illumina NextSeq 550 с использованием набора реагентов «TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq» (Illumina, США). Все операции по экстракции дезоксирибонуклеиновой кислоты из биологических образцов, пробоподготовке и секвенированию выполняли пошагово в строгом соответствии с инструкциями, прилагаемыми к соответствующим наборам реагентов. Биоинформационный анализ был выполнен с использованием специализированного программного обеспечения Illumina BaseSpace и Galaxy Project в соответствии с актуальными рекомендациями. **Результаты и обсуждение.** Выявленные в ходе настоящего исследования патогенные соматические мутации в генах TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF, как поодиночке, так и в сочетании, с высокой вероятностью (отношения рисков 3000-11000) ассоциированы с развитием лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости с дисплазией эпителия 1 степени. Множественность патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с дисплазией эпителия, а также то, что ряд вариантов имеет место не у всех пациентов, позволяет предположить, что один и тот же гистотип дисплазии слизистой оболочки ротовой полости может развиваться под воздействием различных мутаций. **Выводы.** Патогенные и вероятно патогенные варианты генов TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF, как поодиночке, так и в сочетаниях, с высокой вероятностью (отношения рисков 3000-11000) ассоциированы с развитием лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости с дисплазией эпителия 1 степени.

Ключевые слова: секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, соматические мутации, лейкоплакия, слизистая оболочка ротовой полости.

Для ссылки: Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В., и др. Соматические мутации при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.30-36.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).30-36.

SOMATIC MUTATIONS IN PATIENTS WITH LEUKOPLAKIA OF THE ORAL MUCOSA

KARPUK NATALIA A., ORCID ID: 0000-0001-9991-7034; Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Orthopedic Dentistry with the course of FAT and RP Vitebsk State Medical University, 210009, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze Ave., 27; e-mail: ms.karpuk@mail.ru

RUBNIKOVICH SERGEY P., ORCID ID: 0000-0002-7450-3757; Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University, 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinski Ave., 83; e-mail: rubnikovichs@mail.ru

ZHYLYTSOU IVAN V., ORCID ID: 0000-0002-4912-2880; D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Vitebsk State Medical University, 210009, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze Ave., 27; e-mail: zhylytsou@tut.by

MAZUR OKSANA S., ORCID ID: 0000-0002-6093-4548; Researcher, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, 220072, Republic of Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27; e-mail: terezia@mail.ru

KARPUK IVAN Yu., ORCID ID: 0000-0001-9991-7035; D. Sc. (Med.), dean of the Faculty of Dentistry, Professor of the Department of General Dentistry including the course of Prosthodontic Dentistry of Vitebsk State Medical University, 210009, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze Ave., 27; e-mail: ikarpuk@mail.ru

Abstract. Introduction. Genetic basis for the development of leukoplakia of the oral mucosa is not well understood. Early prediction of oral mucosa cancer development is an important public health problem, which results in the importance of studying the pathogenesis of precancerous diseases. Malignant neoplasms of oral mucosa are mainly the cases of squamous cell carcinoma which commonly develops as the outcome of previous potentially malignant diseases, the leading of which is oral mucosa leukoplakia. **Aim.** The goal of study is to determine pathogenic somatic mutations in patients with oral mucosa leukoplakia and grade 1 epithelial dysplasia. **Material and methods.** We have studied 24 samples of altered epithelium of patients with oral mucosa leukoplakia. The QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany) was used to isolate deoxyribonucleic acid from the samples. Sequencing was performed with Illumina NextSeq 550 sequencer and TruSight™ Oncology 500 DNA Kit (Illumina, USA). All operations for deoxyribonucleic acid extraction, sampling and sequencing were performed step by step in strict accordance with the instructions supplied with the reagent kits. Bioinformatic analysis was performed using Illumina BaseSpace and Galaxy Project software in accordance with current guidelines. **Results and discussion.** Pathogenic and probably pathogenic somatic mutations identified during this study in TP53, KRAS, APC, NRAS and BRAF genes, both singly and in combination, are reliably (risk ratios 3000-11000) associated with the development of leukoplakia of the oral mucosa with epithelial dysplasia of 1st degree. The multiplicity of genetic variants associated with epithelial dysplasia, as well as the fact that a number of variants do not occur in all patients simultaneously, suggests that the same histotype of oral mucosa dysplasia may develop under the influence of various mutations. **Conclusion.** Pathogenic and probably pathogenic variants of TP53, KRAS, APC, NRAS and BRAF genes, both singly and in combinations, are reliably associated with the development of leukoplakia of the oral mucosa with epithelial dysplasia of 1st degree (risk ratios 3000-11000).

Key words: deoxyribonucleic acid sequencing, somatic mutations, leukoplakia of the oral mucosa, oral mucosa.

For reference: Karpuk NA, Rubnikovich SP, Zhyltsou IV, et al. Somatic mutations in patients with leukoplakia of the oral mucosa. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 30-36. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).30-36.

Введение. Подавляющее количество злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) приходится на плоскоклеточный рак. Плоскоклеточный рак СОРП развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия [1, 2].

В Республике Беларусь исследований молекулярно-генетических механизмов развития лейкоплакии СОРП (ЛСОРП) не проводилось. Можно предполагать, что существуют региональные особенности генетических вариантов, ассоциированных с развитием ЛСОРП. Знание подобных вариантов позволило бы разработать тест-системы для выявления клинически значимых генетических вариантов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и высокопроизводительного секвенирования (new generation sequencing, NGS). Имеющиеся крайне немногочисленные исследования показывают, что в клетках некоторых лейкоплакий были выявлены патогенные мутации гена *tp53*; они особенно часто обнаруживались при диспластических процессах эпителия и у лиц, курящих и злоупотребляющих алкоголем [3, 4]. Есть указания на то, что количество одновременно выявляемых при ЛСОРП мутаций гена *tp53* напрямую связано со степенью эпителиальной дисплазии, ввиду чего подобные мутации являются ранними событиями канцерогенеза СОРП [5]. Существуют также свидетельства возможной роли мутаций гена *NOTCH1* в патогенезе злокачественного перерождения оральных лейкоплакий. Указанные мутации, по данным авторов, обнаруживаются в 60% случаев предраковых заболеваний эпителия СОРП [6]. Общая частота злокачественной трансформации ЛСОРП составляет 3,5%, однако в различных исследованиях, включённых в обзор, она варьировала от 0,13% до 34% [7].

Таким образом, ЛСОРП с метаплазией эпителия, являясь предраковыми заболеваниями, представляют большой интерес для здравоохранения ввиду необходимости оценки вероятности их злокачественной трансформации, вследствие чего исследования молекулярно-генетических механизмов формирования лейкоплакий СОРП остаются актуальными.

Цель: определить патогенные соматические мутации у пациентов с ЛСОРП и дисплазией эпителия 1 степени.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 24 пациента с морфологически верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с дисплазией эпителия 1 степени (15 мужчин, 9 женщин). От каждого участника при включении в выборку было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 59 лет (min – 42 года, max – 72 года, 95% ДИ: 57-65 лет). Во всех случаях имела место плоская форма лейкоплакии, наиболее распространенная в популяции.

Перед проведением биопсии проводили инфильтрационную анестезию, вводя 0,3-1 мл анестетика под неизмененную слизистую оболочку на расстоянии 2-3 мм от элемента поражения на глубину приблизительно 2 мм и продвигали иглу под элементом поражения под слизистой оболочкой на протяжении 5 мм, приподнимая за счет давления анестетика пораженный участок СОРП на 1-3 мм. Иссечение участка СОРП осуществляли скальпелем двумя сходящимися полуовальными разрезами. Размер биоптата зависел от размера очага поражения. При невозможности получения полноценного биоптата пациента исключали из исследования.

Биоптат СОРП делили на две равные части, одну из которых погружали в 10% забуференный формалин (для получения гистологических и иммуногистохимических препаратов), а вторую переносили в пробирку Эппендорфа объемом 1,5 мл, заполненную буфером-стабилизатором нуклеиновых кислот, например, буфером VXL (Qiagen, Германия), инактивирующим нуклеазы, после чего транспортировали в молекулярно-генетическую лабораторию для экстракции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Послеоперационная рана промывалась раствором антисептика, накладывались 2-3 отдельных узловых шва.

Для выделения ДНК использовали набор «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» (Qiagen, Германия).

Все операции по экстракции ДНК из биологических образцов и подготовке ДНК-библиотек к секвенированию выполняли пошагово в строгом соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителем (QIAGEN, Германия) к набору реагентов для экстракции ДНК «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit». Таргетное ДНК-секвенирование выполняли при помощи высокопроизводительного секвенатора Illumina NextSeq 550 с применением набора реагентов для таргетного секвенирования TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples), который позволяет устанавливать первичные нуклеотидные последовательности 523 генов, ассоциированных с канцерогенезом. Процедура секвенирования выполнялась пошагово в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой производителем (Illumina, Inc., США) к набору реагентов TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples).

Биоинформационный анализ результатов ДНК-секвенирования был выполнен с использованием специализированных комплексов программного обеспечения Illumina BaseSpace и Galaxy Project и в соответствии с актуальными методическими рекомендациями [8, 9, 10].

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи специализированных программных пакетов STATISTICA (версия 12) и MedCalc (версия 18.9.1). Центральная тенденция и разброс значений анализируемых количественных показателей описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го и 75-го квартилей. Сравнение категориальных переменных выполнялось с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера, выявление статистической значимости различий количественных признаков производилось при помощи U-теста Манна-Уитни. Для выявления генетических вариантов, статистически значимо ассоциированных с развитием плоскоклеточного рака СОР, использовался корреляционный анализ Спирмена, а также логистический регрессионный анализ. В регрессионный анализ включались показатели с уровнем значимости $p < 0,1$. Для оценки влияния отдельных генетических вариантов на вероятность развития изучаемой патологии рассчитывались отношения шансов (ОШ) и отношения

рисков (ОР), а также их 95% доверительные интервалы (ДИ). Во всех случаях выявленные закономерности считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, при этом оптимальным уровнем значимости, общепризнанным среди биоинформатиков и однозначно указывающим на наличие взаимосвязи между генетическим вариантом и фенотипом, являлся $p \leq 5 \times 10^{-8}$.

Результаты исследования. В ходе биоинформационного анализа результатов таргетного секвенирования 24 образцов тканей ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1 степени нами было выявлено 2439 видов генетических вариантов. Из них 13 разновидностей генетических вариантов (0,53%) являлись патогенными или вероятно патогенными; ещё 1280 генетических вариантов (52,48%) имели неопределённое клиническое значение; наконец, оставшиеся 1146 генетических вариантов (46,99%) были доброкачественными.

Выявленные патогенные и вероятно патогенные генетические варианты перечислены и охарактеризованы в таблице 1.

Генетические варианты, расцененные как патогенные и вероятно патогенные, затрагивают в первую очередь гены, ответственные за реализацию различных сигнальных путей, регуляцию процессов транскрипции и клеточного апоптоза. При этом общее количество патогенных и вероятно патогенных соматических мутаций всех типов, выявленных в образцах тканей ЛСОРП, отобранных у пациентов из изученной выборки, составило всего 24. Так, у 6 пациентов не было выявлено ни одного патогенного генетического варианта, у 15 пациентов было выявлено по 1 патогенному генетическому варианту и у 3 пациентов имелось по 2 патогенных генетических варианта (медиана – 1). Факт отсутствия патогенных соматических мутаций в части образцов тканей ЛСОРП можно объяснить как случайностью (например, в конкретном образце преобладали нормальные клетки с неизменённым генотипом, в частности, интактные эпителиальные клетки), так и особенностями использованного для таргетного секвенирования набора реагентов. Как указывалось ранее, набор TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples) предназначен для секвенирования 523 генов, которые, по данным ранее проведенных исследований, ассоциированы с патогенезом различных злокачественных новообразований.

Тем не менее, нельзя исключить вероятность того, что соматические мутации, ответственные за формирование дисплазии эпителия при ЛСОРП, могут располагаться в каких-либо иных генах, которые не могли быть секвенированы с использованием вышеупомянутого набора. Помимо этого, ЛСОРП, будучи доброкачественными образованиями, теоретически могут формироваться под влиянием различных **эпигенетических факторов**, в частности, инактивации генов без нарушения их целостности (например, путём прямого метилирования ДНК либо подавления трансляции вследствие взаимодействия информационной рибонуклеино-

Патогенные и вероятно патогенные генетические варианты,
выявленные в образцах тканей пациентов с ЛСОРП

Pathogenic and probably pathogenic genetic variants
identified in tissue samples of patients with LOM

Ген	Тип мутации, её хромосомная локализация	Последствия мутации
KRAS proto-oncogene, GTPase (KRAS)	МНП 12:g.25245347C>T	Миссенс: p.Gly13Asp
	МНП 12:g.25245350C>T	Миссенс: p.Gly12Asp
	МНП 12:g.25245350C>A	Миссенс: p.Gly12Val
	МНП 12:g.25245351C>A	Миссенс: p.Gly12Cys
	МНП 12:g.25245284G>T	Миссенс: p.Pro34Gln
NRAS proto-oncogene, GTPase (NRAS)	МНП 1:g.114716126C>T	Миссенс: p.Gly12Asp
B-Raf proto-oncogene, serine/ threonine kinase (BRAF)	МНП 7:g.140753336A>T	Миссенс: p.Val640Glu
Tumor protein p53 (TP53)	МНП 17:g.7673803G>A	Миссенс: p.Arg273Cys
	МНП 17:g.7675088C>T	Миссенс: p.Arg175His
	МНП 17:g.7674220C>T	Миссенс: p.Arg248Gln
Catenin beta 1 (CTNNB1)	МНП 3:g.41224633A>G	Миссенс: p.Thr41Ala
ASXL transcriptional regulator 1 (ASXL1)	Делеция 20:g.32433361TC>T	Сдвиг рамки чтения: p.Pro389GlnfsTer73
	МНП 20:g.32433573G>T	Миссенс: p.Ala459Ser

Примечание: 1. МНП – мононуклеотидный полиморфизм. 2. Тип мутации обозначен как «номер хромосомы: номер позиции нуклеотида в геноме по номенклатуре HUGO, соответствующей началу генетического варианта: вид нуклеотидной замены или сдвига». 3. Изменения в белковых продуктах соответствующих генов вследствие мононуклеотидных полиморфизмов обозначены как «исходная аминокислота: номер позиции этой аминокислоты в белковой молекуле: аминокислота, заменившая исходную».

вой кислоты (иРНК) с микроРНК), альтернативно-го сплайсинга либо посттрансляционных модификаций белков, что не представлялось возможным проверить в рамках настоящего исследования.

С целью увеличения числа потенциальных патогенных генетических вариантов нами был проведен поиск в базе данных ClinVar, содержащей сведения о выявленных ассоциациях между какими-либо генетическими вариантами и различными заболеваниями [11], и было вручную отобрано ещё 14 генетических вариантов с неопределённой патогенностью, про которые имелась информация, что они могут быть связаны с развитием каких-либо онкологических заболеваний. Указанные генетические варианты перечислены и охарактеризованы в таблице 2.

Даже с учётом 14 дополнительных генетических вариантов, у 4 пациентов не было выявлено никаких патогенных и вероятно патогенных соматических мутаций – по крайней мере, в 523 генах, секвенирование которых может быть выполнено с использо-

ванием набора реагентов TruSight™ Oncology 500 DNA Kit, For Use with NextSeq (48 samples).

В таблице 3 приведена информация о частоте встречаемости отобранных нами патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов в человеческой популяции по данным gnomAD, а также отношения шансов и рисков, указывающие на возможную взаимосвязь отдельных соматических мутаций с развитием лейкоплакий СОР.

Как следует из таблицы 3, варианты генов ALK и MET, выявленные в настоящем исследовании, встречаются в популяции очень часто (это особенно справедливо для варианта g.29193615T>C гена MET, которая встречается у трети населения земного шара, ввиду чего с очень высокой вероятностью является доброкачественной), вследствие чего разница между частотами их встречаемости в изученной выборке пациентов с ЛСОРП и в генеральной совокупности статистически незначима; соответственно, данные генетические варианты не могут быть ассоциированы с ЛСОРП.

Генетические варианты с неопределённой патогенностью, выявленные при секвенировании образцов тканей ЛСОРП, которые могут быть ассоциированы с развитием дисплазии эпителия

Genetic variants with uncertain pathogenicity identified by sequencing of LOM tissue samples that may be associated with the development of epithelial dysplasia

Ген	Тип мутации, её хромосомная локализация	Последствия мутации
Tumor protein p53 (TP53)	МНП 17:g.7675085C>A	Миссенс p.Cys176Phe
	МНП 17:g.7673704G>A	Стоп-кодон p.Arg306Ter
	Делеция 17:g.7673717TG>T	Сдвиг рамки чтения p.Pro301GlnfsTer44
	МНП 17:g.7670685G>A	Стоп-кодон p.Arg342Ter
	МНП 17:g.7674894G>A	Стоп-кодон p.Arg213Ter
	МНП 17:g.7673824C>T	Миссенс p.Gly266Arg
APC Regulator of WNT Signaling Pathway (APC)	МНП 5:g.112839606C>T	Стоп-кодон p.Gln1338Ter
	МНП 5:g.112828889C>T	Стоп-кодон p.Arg554Ter
	МНП 5:g.112839942C>T	Стоп-кодон p.Arg1450Ter
Phosphatase and tensin homolog (PTEN)	МНП 10:g.87952142C>T	Миссенс p.Arg173Cys
MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET)	МНП 7:g.116771936C>T	Миссенс p.Thr992Ile
ALK receptor tyrosine kinase (ALK)	МНП 2:g.29193615T>C	Миссенс p.Lys1491Arg
NRAS proto-oncogene, GTPase (NRAS)	МНП 1:g.114713908T>A	Миссенс p.Gln61Leu
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)	МНП 3:g.179234302G>C	Миссенс p.Gly1049Arg

Примечание: 1. МНП – мононуклеотидный полиморфизм.

2. Тип мутации обозначен как «номер хромосомы: номер позиции нуклеотида в геноме по номенклатуре HUGO, соответствующей началу генетического варианта: вид нуклеотидной замены или сдвига».

3. Изменения в белковых продуктах соответствующих генов вследствие мононуклеотидных полиморфизмов обозначены как «исходная аминокислота: номер позиции этой аминокислоты в белковой молекуле: аминокислота, заменившая исходную».

Напротив, выявленные в нашем исследовании генетические варианты генов TP53 (n=11), KRAS (n=10), APC (n=3), NRAS (n=2) и BRAF (n=2) очень редко (тысячные доли процента) встречаются в человеческой популяции, ввиду чего частоты их встречаемости в изученной выборке в тысячи и десятки тысяч раз превышают таковые в генеральной совокупности, причём указанная разница статистически значима. Таким образом, можно с высокой вероятностью предположить, что выявленные в ходе настоящего исследования соматические мутации в генах TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF, как поодиночке, так и в сочетании, ассоциированы с развитием дисплазии при ЛСОРП.

Обсуждение. Множественность патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ас-

социированных с дисплазией эпителия, а также то, что ряд вариантов имеет место не у всех пациентов в изученной выборке, позволяет предположить, что один и тот же гистотип дисплазии и рака СОРП может развиваться под воздействием различных приобретённых патогенных мутаций, каковой феномен уже был описан многими исследователями для ряда других онкологических заболеваний [12, 13, 14].

Как известно, гены TP53, KRAS, APC, NRAS и BRAF отвечают за реализацию различных сигнальных путей, регуляцию процессов транскрипции и клеточного апоптоза; так, например, ген TP53 – ключевое звено сигнального пути p53, ответственного за регуляцию клеточного цикла. Соответственно, нарушения транскрипции и/или трансляции данных генов вслед-

Сравнительная частота встречаемости патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, выявленных в выборке пациентов с ЛСОРП и в человеческой популяции в целом

Table 3

Comparative frequency of occurrence of pathogenic and probably pathogenic genetic variants identified in a sample of patients with LOM and in the human population as a whole

Ген	Тип мутации	Частота gnomAD, %	Частота в выборке, n (%)	ОР (95% ДИ) ОШ (95% ДИ)
KRAS	12:g.25245347C>T (p.Gly13Asp)	Нет данных	1 (4,17)	-
	12:g.25245350C>T (p.Gly12Asp)	0,0004	3 (12,50)	9519 (1026-88314) 10879 (1087-108869)
	12:g.25245350C>A (p.Gly12Val)	Нет данных	4 (16,67)	-
	12:g.25245351C>A (p.Gly12Cys)	Нет данных	1 (4,17)	-
	12:g.25245284G>T (p.Pro34Gln)	Нет данных	1 (4,17)	-
TP53	17:g.7673803G>A (p.Arg273Cys)	0,0012	2 (8,33)	6346 (595-67680) 6923 (605-79161)
	17:g.7675088C>T (p.Arg175His)	0,0004	2 (8,33)	6346 (595-67680) 6923 (605-79161)
	17:g.7674220C>T (p.Arg248Gln)	0,00119	1 (4,17)	3173 (204-49281) 3311 (201-54550)
	17:g.7673704G>A (p.Arg306Ter)	Нет данных	1 (4,17)	-
	17:g.7673717TG>T (p.Pro301GlnfsTer44)	Нет данных	1 (4,17)	-
	17:g.7670685G>A (p.Arg342Ter)	Нет данных	1 (4,17)	-
	17:g.7674894G>A (p.Arg213Ter)	Нет данных	1 (4,17)	-
	17:g.7673824C>T (p.Gly266Arg)	Нет данных	1 (4,17)	-
	17:g.7675085C>A (p.Cys176Phe)	0,0004	1 (4,17)	3173 (204-49281) 3311 (201-54550)
APC	5:g.112839606C>T (p.Gln1338Ter)	0,0004	1 (4,17)	3173 (204-49281) 3311 (201-54550)
	5:g.112828889C>T (p.Arg554Ter)	Нет данных	1 (4,17)	-
	5:g.112839942C>T (p.Arg1450Ter)	Нет данных	1 (4,17)	-
ASXL1	20:g.32433361TC>T (p.Pro389GlnfsTer73)	Нет данных	1 (4,17)	-
	20:g.32433573G>T (p.Ala459Ser)	Нет данных	1 (4,17)	-
NRAS	1:g.114716126C>T (p.Gly12Asp)	0,0008	1 (4,17)	3173 (204-49281) 3311 (201-54550)
	1:g.114713908T>A (p.Gln61Leu)	Нет данных	1 (4,17)	-
BRAF	7:g.140753336A>T (p.Val640Glu)	0,0004	2 (8,33)	6346 (595-67680) 6923 (605-79161)
ALK	2:g.29193615T>C (p.Lys1491Arg)	27,9	1 (4,17)	0,15 (0,022-1,017)* 0,11 (0,015-0,83)
CTNNB1	3:g.41224633A>G (p.Thr41Ala)	Нет данных	1 (4,17)	-
MET	7:g.116771936C>T (p.Thr992Ile)	0,7891	1 (4,17)	5,28 (0,77-36,03)* 5,47 (0,74-40,54)*

Ген	Тип мутации	Частота gnomAD, %	Частота в выборке, n (%)	ОР (95% ДИ) ОШ (95% ДИ)
PIK3CA	3:g.179234302G>C (p.Gly1049Arg)	Нет данных	1 (4,17)	-
PTEN	10:g.87952142C>T (p.Arg173Cys)	Нет данных	1 (4,17)	-

Примечание: 1. ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, «нет данных» – сведения о частоте данной мутации в человеческой популяции в базе данных gnomAD отсутствуют (т.е. ОР и ОШ рассчитать невозможно). 2. * – показатель статистически незначим (диапазон значений доверительного интервала включает в себя 1).

ствии соматических мутаций могут лежать в основе онкогенеза.

Вывод. Выявленные в настоящем исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты генов TP53 (17:g.7673803G>A, 17:g.7675088C>T, 17:g.7674220C>T, 17:g.7675085C>A, 17:g.7673704G>A, 17:g.7673717TG>T, 17:g.7670685G>A, 17:g.7674894G>A, 17:g.7673824C>T), KRAS (12:g.25245347C>T, 12:g.25245350C>T, 12:g.25245350C>A, 12:g.25245351C>A, 12:g.25245284G>T), APC (5:g.112839606C>T, 5:g.112828889C>T, 5:g.112839942C>T), NRAS (1:g.114716126C>T, 1:g.114713908T>A) и BRAF (7:g.140753336A>T), как поодиночке, так и в сочетаниях, с высокой вероятностью (ОР 3000-11000) ассоциированы с развитием ЛСОРП с дисплазией эпителия 1 степени.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований «Установить спектр мутаций эпителия у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта» (№ ГР 20200246 от 2.03.2020).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. Dent Update. 2015; 42(3): 250-260. DOI: 10.12968/denu.2015.42.3.250
- van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015; 20 (6): e685-e692. DOI: 10.4317/medoral.21007
- Scheifele C, Schlechte H, Bethke G, Reichart PA. Nachweis von TP53-Mutationen mittels Exfoliativzytologie (brush biopsy) oraler Leukoplakien [Detection of TP53-mutations in brush biopsies from oral leukoplakias]. Mund Kiefer Gesichtschir [Maxillofacial Mouth Surgery]. 2002; 6(6): 410-414 (in German). DOI: 10.1007/s10006-002-0425-0
- Ogmundsdóttir HM, Hilmarsdóttir H, Björnsson J, Holbrook WP. Longitudinal study of TP53 mutations in eight patients with potentially malignant oral mucosal disorders. J Oral Pathol Med. 2009; 38(9): 716-721. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00767.x
- Reddy VM, Kamath A, Radhakrishnan RA. p53 immunoprofiling of potentially malignant oral disorders: a case series analysis. Indian J Cancer. 2012; 49(1): 27-32. DOI: 10.4103/0019-509X.98913
- Izumchenko E, Sun K, Jones S, et al. Notch1 mutations are drivers of oral tumorigenesis. Cancer Prev. Res. (Phila). 2015; 8 (4): 277-286. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0257
- Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. J Oral Pathol Med. 2016; 45(3): 155-166. DOI: 10.1111/jop.12339
- Kanzi AM, San JE, Chimukangara B, et al. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Analysis of Family Genetic Inheritance. Front Genet. 2020; 11: 544162. DOI: 10.3389/fgene.2020.544162
- Fox AJ, Hiemenz MC, Lieberman DB, et al. Next Generation Sequencing for the Detection of Actionable Mutations in Solid and Liquid Tumors. J Vis Exp. 2016; 20(115): 52758. DOI: 10.3791/52758
- Buzdugan L, Kalisch M, Navarro A, et al. Assessing statistical significance in multivariable genome wide association analysis. Bioinformatics. 2016; 32(13): 1990-2000. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw128
- Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, et al. ClinVar: improvements to accessing data. Nucleic Acids Res. 2020; 48(D1): D835-D844. DOI: 10.1093/nar/gkz972
- Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(3): 776-781. DOI: 10.1073/pnas.0334858100
- Saito Y, Koya J, Kataoka K. Multiple mutations within individual oncogenes. Cancer Sci. 2021; 112(2): 483-489. DOI:10.1111/cas.14699
- Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. How can same-gene mutations promote both cancer and developmental disorders? Sci Adv. 2022; 8(2): eabm2059. DOI: 10.1126/sciadv.abm2059

СТАБИЛИЗАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КВЧ-ТЕРАПИИ

КАШТАНОВА НАТАЛИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5544-6614, канд. хим. наук, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: natalia.kashtanova@kazangmu.ru

ЖИВОТОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3733-674X, канд. физ-мат. наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: elzhivotova@gmail.com

СУЧКОВА ГАЛИНА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8640-8546, канд. хим. наук, ассистент кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: galinasd@mail.ru

ДРУЖИНИН ГЕОРГИЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1086-8503, ассистент кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: scor.druzh@mail.ru

ОРАНСКАЯ ТАТЬЯНА ИОСИФОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8408-455X, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: tatiana.oranskaya@kazangmu.ru

ВАЛИУЛЛИН ВИКТОР ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0299-696X, доктор биол. наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: valiullinvv@yandex.ru

ХАЙРУЛЛИН АДЕЛЬ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6155-622X, канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, старший научный сотрудник НИЛ «Механобиология» ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, 74; e-mail: khajrullii@yandex.ru

Реферат. Введение. В настоящее время внимание медицинского сообщества привлекают немедикаментозные подходы в коррекции нарушенных функций организма. Особенно интересными представляются исследования биологических эффектов электромагнитных излучений на живые клетки, ткани и даже целые организмы. Труды по изучению влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона низкой интенсивности на биологические объекты (различные штаммы бактерий, сельскохозяйственные растения и т.п.) проводятся во многих ведущих научных центрах мира. **Цель исследования** – изучение возможного облегчающего действия крайне высокочастотной терапии при восстановлении после физической нагрузки переболевших COVID-19.

Материал и методы. Исследования проводились на студентах-добровольцах 1-го и 2-го курса. Были образованы контрольные группы девушек и юношей, а также группы переболевших COVID-19 (юноши и девушки). В каждой из 4-х групп было по 11 человек 18-20 лет. С каждым испытуемым проводили всю серию экспериментов в один день; общее время проведения экспериментов занимало меньше одного часа. Производилась обработка излучением точки С5 на переднемедиальной (внутреннелоктевой) стороне предплечья, что используется при лечении акупунктурой ряда заболеваний сердца. При проведении исследования вначале измерялись с помощью стандартного тонометра артериальное давление и частота сердечных сокращений испытуемого – без нагрузки (контроль) и после 20 приседаний испытуемого. После чего подносили излучатель к указанной зоне предплечья, проводили 3-минутную терапию. Далее вновь проводили измерение кардиологических параметров испытуемого. Проводили и альтернативные серии, с измерением без крайне высокочастотной обработки – просто после 3-х минут ожидания после физической нагрузки. Сравнение средних значений выборок проводили на основании t-критерия Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** Было выявлено, что у переболевших COVID-19 проведенная крайне высокочастотной терапией достоверно не изменяла параметры артериального давления и частоты сердечных сокращений в группах юношей и девушек. У переболевших COVID-19 юношей существует тенденция к более раннему восстановлению после физической нагрузки при использовании крайне высокочастотной терапии. Крайне высокочастотная терапия оказывала большее воздействие на девушек, переболевших COVID-19, чем на не перенесших это заболевание. При этом у данной группы испытуемых явно намечен вектор на более полное восстановление после физической нагрузки по всем исследуемым показателям. Однако, достоверно ($p < 0.05$) выравнивалось только систолическое давление. **Выводы.** Выявлено стабилизирующее действие крайне высокочастотной терапии на значения систолического давления у переболевших COVID-19 девушек.

Ключевые слова: КВЧ-терапия, COVID-19, физическая реабилитация, восстановление после физической нагрузки.

Для ссылки: Каштанова Н.М., Животова Е.Н., Сучкова Г.Г., и др. Стабилизация показателей кардиологического статуса переболевших COVID-19 при применении КВЧ-терапии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.37-41. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).37-41.

STABILIZATION OF INDICATORS OF THE CARDIOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH COVID-19 WITH THE USE OF EHF THERAPY

KASHTANOVA NATALIA M., ORCID ID: 0000-0001-5544-6614, C. Chem. Sci., Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics with Computer Science and Medical Equipment of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: natalia.kashtanova@kazangmu.ru

ZHIVOTOVA ELENA N., ORCID ID: 0000-0003-3733-674X, C. Phys-math. Sci., Associate Professor of the

Department of Medical and Biological Physics with Computer Science and Medical Equipment of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: elzhivotova@gmail.com

SUCHKOVA GALINA G., ORCID ID: 0000-0002-8640-8546, C. Chem. Sci., Assistant Professor of the Department of Medical and Biological Physics with Computer Science and Medical Equipment of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: galinasd@mail.ru

DRUZHININ GEORGYA., ORCID ID: 0000-0002-1086-8503, Assistant Professor of the Department of Medical and Biological Physics with Computer Science and Medical Equipment of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: scor.druzh@mail.ru

ORANSKAYA TATIANA I., ORCID ID: 0000-0002-8408-455X, C. Biol. Sci., Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics with Computer Science and Medical Equipment of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: tatiana.oranskaya@kazangmu.ru

VALIULLIN VIKTOR V., ORCID ID: 0000-0002-0299-696X, D. Biol. Sci., Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49; e-mail: valiullinvv@yandex.ru

KHAIRULLIN ADEL E., ORCID ID: 0000-0001-6155-622X, Scopus ID: 57188687928, C. Biol. Sci., Assistant Professor of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49, Senior Researcher of the Research Institute «Mechanobiology», Kazan (Volga Region) Federal University, 420012, Russia, Kazan, 74 Karl Marx Street; e-mail: khajrulli@yandex.ru

Abstract. Introduction. Currently, non-drug methods of correction of impaired body functions are becoming increasingly important. Especially intensive research is being conducted on biological effects associated with the effects of electromagnetic radiation on living organisms. **Aim.** The aim of the study is to study the possible facilitating effect of extremely high-frequency therapy in recovery after physical exertion of COVID-19 patients. **Material and methods.** The research was conducted on volunteer students of the 1st and 2nd year of KSMU. Control groups of girls and boys were formed, as well as groups of COVID-19 patients. Extremely high-frequency radiation treatment of the C5 point on the anteromedial (inner-elbow) side of the forearm was performed, which is used in the treatment of a number of heart diseases by acupuncture. During the study, the blood pressure and heart rate of the subject were first measured using a standard tonometer – without load (control) and after 20 squats of the subject. After that, the extremely high-frequency emitter was brought to the indicated area of the forearm, and 3-minute therapy was performed. Then the blood pressure and heart rate of the subject were measured again. Alternative series were also carried out, with measurement without extremely high-frequency treatment. The comparison of the average values of the samples was carried out on the basis of the Student's t-test. **Results and discussion.** It was found that in non-COVID-19 patients, the extremely high-frequency therapy performed did not significantly change the parameters of blood pressure and heart rate in the groups of boys and girls. In young men who have been ill with COVID-19, there is a tendency to earlier recovery after physical exertion when using extremely high-frequency therapy. Extremely high-frequency therapy had a greater impact on girls who had had COVID-19 than on those who had not had this disease. At the same time, this group of subjects clearly has a vector for a more complete recovery after physical exertion for all the studied indicators. However, only systolic pressure was significantly equalized ($p < 0.05$). **Conclusion.** The stabilizing effect of extremely high-frequency therapy on systolic blood pressure values in COVID-19 girls was revealed.

Key words: EHF-therapy, COVID-19, physical rehabilitation, recovery after exercise.

For reference: Kashtanova NM, Zhivotova EN, Suchkova GG, et al. Stabilization of indicators of the cardiological status of patients with COVID-19 with use of EHF therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 37-41. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).37-41.

Введение. Акупунктурная терапия основана на теории меридианов и анатомическом расположении точек [1]. Нейроанатомические и нейрофизиологические исследования показали, что классические акупунктурные точки тесно связаны с функционированием внутренних органов посредством воздействия через нервную систему [2].

Актуальность темы обусловлена тем, что значительной части населения необходима помощь в физической реабилитации после перенесенного заболевания коронавирусной инфекции.

Крайне высокочастотная терапия (КВЧ-терапия) - применение электромагнитных волн миллиметрового диапазона в лечебных целях. Малая длина волны КВЧ излучения хорошо поглощается молекулами воды, гидратированными протеинами и коллагеном. Ввиду чего они обладают низкой проникающей способностью в биологических объектах, что определяет, в отличие от волн большей длины, их локальный характер воздействия на отдельные участки тела [3].

Цель исследования. Целью работы является изучение возможного действия КВЧ-терапии на пе-

реболевших COVID-19 при восстановлении после физической нагрузки.

Материалы и методы. Исследования проводились на студентах-добровольцах 1-го и 2-го курса КГМУ. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Были образованы группы девушек и юношей, не болевших COVID-19 (контрольные группы), а также группы девушек и юношей, переболевших COVID-19, в каждой группе было по 11 человек. В процедурах КВЧ-терапии использовали электромагнитные волны миллиметрового диапазона. Для лечебного воздействия использовалось излучение, плотность потока энергии которого не превышало 10 мВт*см², генератором монохроматических волн Явь-1 (СССР).

Производилась обработка КВЧ-излучением точки С5 на переднемедиальной (внутреннелоктевой) стороне предплечья (выше проксимальной лучезапястной складки, в углублении между сухожилиями), что используется при лечении акупунктурой ряда заболеваний сердца (нивелируются симптомы боли в области сердца, ощу-

щении сдавленности грудной клетки, учащенном сердцебиении).

После подготовки аппарата к работе рупор излучателя-волновода устанавливали на расстоянии 2-5 мм от выбранного участка воздействия.

При проведении исследования с помощью стандартного тонометра вначале измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений и после 20 приседаний в течение 30 с. У отобранных для исследования студентов чаще всего отмечался нормотонический тип реакции на пробу, который выражался в том, что под влиянием нагрузки отмечалось в различной степени выраженное учащение пульса. При нормотоническом типе реакции на нагрузку повышается максимальное артериальное давление. Другие типы реакций, атипичские (гипертоническая, дистоническая, со ступенчатым подъемом максимального артериального давления) на физическую нагрузку не наблюдались.

После приседаний подвели КВЧ – излучатель к указанной зоне предплечья и проводили 3-минутную терапию. Далее вновь измеряли частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Проводили и альтернативные серии и замером артериального давления и пульса без КВЧ-обработки через 3 мин после прекращения физической нагрузки.

Провели сравнение данных физиологического состояния испытуемых контрольной группы и группы переболевших.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics. Проверку соответствия полученных данных нормальному распределению проводили с помощью критерия Колмогорова. Рассчитывали средние арифметические анализируемых параметров и стандартную ошибку. Статистическую значимость наблюдаемых изменений оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия рассматривались как значимые при $p < 0.05$. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки среднего значения.

Результаты и их обсуждение. Среди юношей воздействие КВЧ-терапии на их организм не выявило статистически значимых изменений артериального давления и пульса, как у неболевших, так и переболевших COVID-19 в состоянии покоя ($p > 0.05$). Аналогичная картина наблюдалась в ходе экспериментов с проведением КВЧ-терапии и после физической нагрузки. Так у переболевших COVID-19, через 3 минуты ожидания после физической нагрузки систолическое АД менялось до 104.6 ± 3.1 ($p > 0.05$, $n = 11$) от исходного до нагрузки, а при сопутствующей КВЧ-терапии – до 104.0 ± 4.1 ($p > 0.05$, $n = 11$); диастолическое - до 105.9 ± 4.7 ($p > 0.05$, $n = 11$), при сопутствующей КВЧ-терапии – до 104.6 ± 5.2 ($p > 0.05$, $n = 11$); ЧСС - до 112.4 ± 6.0 ($p > 0.05$, $n = 11$), при сопутствующей КВЧ-терапии – до 110.5 ± 4.7 ($p > 0.05$, $n = 11$). Воздействие КВЧ-терапии не выявило статистически значимых изменений артериального давления и пульса у неболевших и болевших COVID-19 юношей как в покое, так и после физической нагрузки.

В то время как у переболевших COVID-19 девушек наличествует тенденция к более раннему восстановлению после физнагрузки при использовании КВЧ-терапии (табл. 1).

Как видно из табл. 1, КВЧ-терапия оказывала большее воздействие на девушек, переболевших COVID-19, чем на неболевших. При этом у данной группы испытуемых явно намечена тенденция на более полное восстановление после физической нагрузки по всем трем исследуемым показателям: систолическому и диастолическому давлениям, а также пульсу. Однако, достоверно ($p < 0.05$) выравнивалось из этих трех параметров только систолическое давление.

В настоящее время все большее значение приобретают немедикаментозные методы коррекции нарушенных функций организма. Особенно интенсивно проводятся исследования биологических эффектов, связанных с воздействием электромагнитных излучений на живые организмы [4, 5]. Работы по изучению воздействия электромагнитного

Таблица 1

АД и ЧСС неболевших и переболевших COVID-19 девушек; n = 11

Table 1

Blood pressure and heart rate of non-ill and post-COVID-19 girls; n = 11

Параметр	Исследуемая группа	Девушки, не болевшие COVID-19	Девушки, переболевшие COVID-19
Систолическое давление	исходное	110.2 ± 7.9	103.7 ± 6.5
	физическая нагрузка + отдых	113.7 ± 3.1	121.4 ± 3.9
	физическая нагрузка + отдых + КВЧ	107.1 ± 3.0	111.7 ± 5.7
Диастолическое давление	исходное	71.6 ± 3.6	69.6 ± 3.2
	физическая нагрузка + отдых	76.7 ± 5.1	76.3 ± 4.2
	физическая нагрузка + отдых + КВЧ	72.5 ± 3.6	72.7 ± 3.0
Пульс	исходное	78.2 ± 3.8	79.4 ± 5.0
	физическая нагрузка + отдых	91.6 ± 9.1	99.5 ± 8.5
	физическая нагрузка + отдых + КВЧ	88.4 ± 6.7	93.0 ± 7.9

излучения миллиметрового диапазона низкой интенсивности на биологические объекты (сельскохозяйственные культуры, различные штаммы бактерий) проводятся во многих научных центрах разных стран.

Электромагнитные миллиметровые волны представляют собой распространяющееся в пространстве, средах и тканях электромагнитное поле в диапазоне частот от 30 до 300 ГГц, что соответствует длине волны от 1 до 10 мм. Глубина проникновения этого излучения при воздействии на кожу человека составляет 300 – 500 мкм, т.е. оно практически полностью поглощается в эпидермисе [4]. В лечебной практике используют нетепловые интенсивности ЭМ ММВ, при которых повышение температуры тканей при локальных воздействиях не превышает 0.10 °С.

Таким образом, объектом эффективной КВЧ-терапии могут служить только точки акупунктуры. Несмотря на интенсивное исследование действия КВЧ на биообъекты в последние десятилетия, до сих пор очень мало сведений о влиянии КВЧ излучения на клетки и ткани животных и человека.

Ранее было показано, что воздействие электромагнитных волн КВЧ диапазона не влияет на параметры сокращения быстрой и медленной мышц при их прямой электрической стимуляции *in vivo*. Однако, при непрямой стимуляции КВЧ-излучение существенно влияло на одиночное мышечное сокращение медленной мышцы, но не быстрой. Это может быть объяснено разными свойствами (в том числе и особенностью синаптических образований) быстрых и медленных мышц [5].

Что касается действия КВЧ-излучения на сократительную активность других поперечнополосатых мышечных тканей, оно исследуется несколько десятков лет [6]. Так, отмечалось как достоверное учащение [7], так и замедление частоты сердечных сокращений [6, 8, 9].

В приведенных в данной статье результатах наших исследований в контрольных группах КВЧ-терапия не оказывала однозначного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Иными были результаты наблюдений в группах, переболевших COVID-19. Как известно, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, в т. ч. из-за поражения сердечно-сосудистой системы [10, 11, 12]. В нашем исследовании, у переболевших юношей наблюдается тенденция к более раннему восстановлению после физнагрузки при использовании КВЧ-терапии, однако для выявления статистически значимого различия требуется, видимо, большая выборка.

КВЧ-терапия оказывала однозначное большее воздействие на девушек, переболевших COVID-19. При этом у данной группы испытуемых явно наметен вектор на более полное восстановление после физической нагрузки по всем трем исследуемым показателям: систолическому и диастолическому давлению, а также пульсу, однако статически значимое восстановление наблюдалось лишь для систолического давления.

В доковидные времена было обнаружено [13], что применение процедур КВЧ-терапии разной продолжительности способствовало улучшению процессов регуляции сердечной деятельности и в большей мере положительный эффект проявлялся у больных с кардиальной патологией при гипокинетическом варианте кровообращения и рассогласовании процессов вегетативной регуляции [14]. Сравнительный анализ эффективности лечения с учетом имеющегося сопутствующего заболевания позволил уточнить показания к назначению КВЧ-терапии при кардиальной патологии. Эти показания включают использование ЭМП КВЧ у детей при миокардиодистрофии неревматического генеза после перенесенного неревматического кардита, у детей с сопутствующей тиреоидной патологией при наличии гипокинетического варианта кровообращения, гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности, а также выраженной активности симпатического, либо парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и рассогласовании процессов вегетативной регуляции [14].

Как показывают результаты приведенных нами исследований подобные подходы к назначению КВЧ-терапии могут быть использованы для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19.

Тем не менее, по-видимому, для ответа на поставленные вопросы необходимо проведение дальнейших исследований.

Выводы.

1. КВЧ-терапия оказывает однозначно более выраженное воздействие на девушек, переболевших COVID-19, чем на мужчин.
2. КВЧ-терапия может быть использована для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы после перенесенного COVID-19.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Работа выполнена в рамках программы «Стратегическое академическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhuang Y, Xing JJ, Li J, et al. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 111: 1–23.
2. Cui J, Wang J, Bai W. Innervated Properties of Acupuncture Points LI 4 and LR 3 in the Rat: Neural Pathway Tracing with Cholera Toxin Subunit B. *Med Acupunct.* 2019; 31: 169–175.
3. Марюшина Т.О., Крюковская Г.М., Матвеева М.В., Луцай В.И. Использование КВЧ в ветеринарной практике. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2018; 2: 25–31. [Maryushina TO, Kryukovskaya GM, Matveeva MV, Lutsay VI. Ispol'zovanie KVCh v

- veterinarnoj praktike [The use of EHF in veterinary practice]. Aktual'nye voprosy veterinarnoj biologii [Topical issues of veterinary biology]. 2018; 2: 25–31. (In Russ.).
4. Морозов Г.А., Гришин С.Н., Стахова Н.Е. Введение в микроволновые биотехнологии. Казань: Изд-во КНИТУ-КАИ. 2015; 124. [Morozov GA, Grishin SN, Stakhova NE. Vvedenie v mikrovolnovye biotekhnologii [Introduction to microwave biotechnologies]. Kazan': Izd-vo KNITU-KAI. [Kazan: Publishing house of KNITU-KAI] 2015; 124. (In Russ.).]
 5. Vedenkin DA, Dautov OSh, Zastela MYu, Grishin SN. Microwave technologies in industry, living systems and telecommunications tutorial. Kazan: New Knowledge Publishing House. 2013; 214.
 6. Афанасьева Т.Н. 20-летний опыт применения КВЧ-терапии при артериальной гипертензии. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2012; 2: 335–336. [Afanasyeva TN. 20-letnij opyt primeneniya KVCh-terapii pri arterial'noj gipertenzii [20 years of experience in the use of EHF therapy for hypertension]. Byulleten' medicinskih Internet-konferencij [Bulletin of medical Internet conferences]. 2012; 2: 335–336. (In Russ.).]
 7. Пятакович Ф.А., Кожемякин А.М., Якунченко Т.И., и др. Влияние фонового КВЧ излучения на биологические объекты и циркадные ритмы больных гипертонической болезнью. Успехи современного естествознания. 2012; 12: 28–35. [Pyatakovich FA, Kozhemyakin AM, Yakunchenko TI, et al. Vliyanie fonovogo KVCh izlucheniya na biologicheskie ob'ekty i cirkadnye ritmy bol'nyh gipertonicheskoy bolezn'yu [The effect of background EHF radiation on biological objects and circadian rhythms of patients with hypertension]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of modern natural science]. 2012; 12: 28–35. (In Russ.).]
 8. Пятакович Ф.А., Кожемякин А.М., Якунченко Т.И., Макконен К.Ф. Изучение влияния фонового миллиметрового излучения на лекарственный препарат лодоз по результатам анализа вариабельности ритма сердца. Научные Ведомости Серия Медицина. Фармация. 2012; 10: 68–78. [Pyatakovich FA, Kozhemyakin AM, Yakunchenko TI, Makkonen KF. Izuchenie vliyaniya fonovogo millimetrovogo izlucheniya na lekarstvennyj preparat lodoz po rezul'tatam analiza variabel'nosti ritma serdca [To study the effect of background millimeter radiation on the drug lodoz based on the results of the analysis of heart rate variability]. Nauchnye Vedomosti Seriya Medicina. Farmaciya [Scientific Bulletin Series Medicine. Pharmacy]. 2012; 10: 68–78. (In Russ.).]
 9. Паршина С.С. Новые достижения в использовании электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при лечении сердечно-сосудистой патологии. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2006; 1: 6–12. [Parshina SS. Novye dostizheniya v ispol'zovanii elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona pri lechenii serdechno-sosudistoj patologii [New achievements in the use of millimeter-wave electromagnetic radiation in the treatment of cardiovascular pathology]. Millimetrovye volny v biologii i medicine [Millimeter waves in biology and medicine]. 2006; 1: 6–12. (In Russ.).]
 10. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30: 688–699. [Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 i serdechno-sosudistye zabolovaniya: ot epidemiologii do reabilitacii [COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30: 688–699. (In Russ.).]
 11. 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: 1061–1069.
 12. 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, China. Intensive Care Med. 2020; 46: 846–848.
 13. Истомина И.С. Крайне высокочастотная терапия в клинической практике (часть I). Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012; 2: 47–52. [Istomina IS. Krajne vysokochastotnaya terapiya v klinicheskoy praktike (chast' I) [Extremely high frequency therapy in clinical practice (Part I)]. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya [Physiotherapy, balneology and rehabilitation]. 2012; 2: 47–52. (In Russ.).]
 14. Мороз Г.А. Эффективность использования электромагнитного излучения КВЧ в комплексном лечении юношей с кардиальной патологией в условиях санатория-профилактория. Світ медицини та біології. 2013; 3: 41–44. [Moroz GA. Effektivnost' ispol'zovaniya elektromagnitnogo izlucheniya KVCh v kompleksnom lechenii yunoshej s kardial'noj patologiej v usloviyah sanatoriya-profilaktoriya [The effectiveness of the use of electromagnetic radiation of EHF in the complex treatment of young men with cardiac pathology in a sanatorium-dispensary]. Svit medicini ta biologii [The light of medicine and biology]. 2013; 3: 41–44. (In Russ.).]

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ МИКРОФРАГМЕНТИРОВАННОЙ АДИПОЗНОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТЛУЧЕВОГО ЯЗВЕННОГО ПРОКТИТА

ЛЕОНТЬЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3363-6841, канд. мед. наук, врач-колопроктолог колопроктологического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: a.leontev@mknc.ru

ГРИШИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1265-8382, врач-эндоскопист отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: a.grishina@mknc.ru

ДАНИЛОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9439-9873, канд. мед. наук, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: m.danilov@mknc.ru

КАРНАУХОВ НИКОЛАЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0889-2720, канд. мед. наук, заведующий патоморфологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

ШИШИН КИРИЛЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0010-5294, докт. мед. наук, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: k.shishin@mknc.ru

Реферат. Введение. Постлучевой язвенный проктит является серьезным осложнением после радиотерапии рака простаты, шейки и тела матки, анального канала и других опухолей тазовой локализации. Учитывая механизм возникновения, патогенетические методы лечения постлучевого язвенного проктита на сегодняшний день отсутствуют. **Цель исследования:** разработать методику и оценить ее эффективность в лечении пациентов с постлучевыми язвами прямой кишки при помощи применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов, из которых 24 (80,0 % были женщины и 6 (20,0 %) мужчин. Для получения аутологичной жировой ткани использовался метод ручной липоаспирации. Затем проводилась микрофрагментация через трансферы. Введение аутологичной концентрированной адипозной ткани выполнялось в края постлучевого язвенного дефекта стенки прямой кишки под эндоскопическим контролем. **Результаты и обсуждение.** Продолжительность манипуляции от момента забора жировой ткани до окончания введения составляла чуть больше часа (Me = 75,0 мин). Интраоперационных осложнений не было выявлено. У одной больной (3,3 %) выявлен местный рецидив рака шейки матки, в связи с чем больная была исключена из исследования. При контрольной ректоскопии через 6 месяцев у 28 (93,3 %) пациентов была отмечена полная эпителизация постлучевых язвенных дефектов прямой кишки. **Выводы.** Методика применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани является доступной и эффективной в лечении пациентов с постлучевым язвенным проктитом.

Ключевые слова: язва прямой кишки, аутологичная адипозная ткань, поздние осложнения лучевой терапии.

Для ссылки: Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., и др. Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.42-47. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).42-47.

APPLICATION OF AUTOLOGICAL MICROFRAGMENTED ADIPOSE TISSUE IN THE TREATMENT OF POST-RADIATION ULCERATIVE PROCTITIS

LEONTIEV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0003-3363-6841, C. Med. Sci, Coloproctologist, Coloproctology Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after I.I. A.S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Russia, 111123, Moscow, highway Entuziastov 86, e-mail: a.leontev@mknc.ru

GRISHINA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-1265-8382, Endoscopist, Department of Operative Endoscopy, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after I.I. A.S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Russia, 111123, Moscow, highway Entuziastov 86, e-mail: a.grishina@mknc.ru

DANILOV MIKHAIL A., ORCID ID: 0000-0001-9439-9873, C. Med. Sci, Head of the Coloproctology Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after I.I. A.S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Russia, 111123, Moscow, highway Entuziastov 86, e-mail: m.danilov@mknc.ru

KARNAUKHOV NIKOLAY S., ORCID ID: 0000-0003-0889-2720, C. Med. Sci, Head of the Department of Pathology, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after I.I. A.S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Russia, 111123, Moscow, highway Entuziastov 86, e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

SHISHIN KIRILL V., ORCID ID: 0000-0003-0010-5294, D. Med. Sci, Head of the Department of Endoscopy, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.I. A.S. Loginov of the Moscow Healthcare Department, Russia, 111123, Moscow, highway Entuziastov 86, e-mail: k.shishin@mknc.ru

Abstract. Introduction. Post-radiation ulcerative proctitis is a serious complication after radiotherapy for cancer of the prostate, cervix and uterine body, anal canal, and other pelvic tumors. Given the mechanism of occurrence, there are currently no pathogenetic methods for the treatment of post-radiation ulcerative proctitis. **Aim.** Is to develop a technique and evaluate its effectiveness in the treatment of patients with post-radiation rectal ulcers using autologous microfragmented adipose tissue. **Material and methods.** The study included 30 patients, of which 24 (80.0% were women and 6 (20.0%) were men. Manual lipoaspiration was used to obtain autologous adipose tissue. Then, microfragmentation was performed through transfers. The introduction of autologous concentrated adipose tissue was performed in edges of post-radiation ulcerative defect of the rectal wall under endoscopic control. **Results and discussion.** The duration of the manipulation from the moment of adipose tissue sampling to the end of the injection

was a little more than an hour (Me = 75.0 min). No intraoperative complications were identified. One patient (3.3%) had a local recurrence of cervical cancer, and therefore the patient was excluded from the study. Control rectoscopy after 6 months in 28 (93.3%) patients showed complete epithelialization of post-radiation ulcerative defects of the rectum.

Conclusion. The technique of using autologous microfragmented adipose tissue is affordable and effective in the treatment of patients with post-radiation ulcerative proctitis.

Key words: rectal ulcer, autologous adipose tissue, late complications of radiotherapy.

For reference: Leontiev AV, Grishina EA, Danilov MA, et al. Application of autological microfragmented adipose tissue in the treatment of post-radiation ulcerative proctitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 42-47. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).42-47.

Введение. Постлучевой язвенный проктит является серьезным осложнением, развившимся у пациентов через 3 и более месяцев после окончания радиотерапии рака простаты, шейки и тела матки, анального канала и других опухолей тазовой локализации [1,2]. Клинические проявления хронического постлучевого язвенного проктита различны и зависят от глубины и локализации язвы в стенке прямой кишки. Большинство пациентов беспокоит выделение крови из прямой кишки при дефекации, тенезмы, боли в области прямой кишки различной степени интенсивности, примесь слизи к калу, многократный жидкий стул [2,3,4]. При глубоких постлучевых язвенных дефектах прямой кишки для купирования болевого синдрома многим пациентам требуется прием наркотических анальгетиков [5].

Учитывая механизм возникновения, патогенетические методы лечения постлучевого язвенного проктита на сегодняшний день отсутствуют. Описанные в литературе лекарственные препараты в виде сульфата, топических ректальных стероидов, препаратов группы 5-АСК малоэффективны при лечении глубоких постлучевых язвенных дефектов и зачастую не доступны многим пациентам. Как правило постлучевые язвенные дефекты слизистой прямой кишки локализируются по передней полуокружности и приводят к развитию ректовагинальных свищей у женщин и прямокишечно-мочевых фистул у мужчин [1,5,6].

Еще более 20 лет назад была доказана эффективность применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани с целью повышения регенеративного потенциала поврежденных органов и тканей [7]. Есть единичные работы, доказавшие эффективность лечения постлучевых ректовагинальных свищей с помощью стромально-васкулярной фракции, полученной ферментативным путем из аутологичной жировой ткани [8]. Отсутствие специализированного оборудования и зарегистрированного в России фермента коллагеназы затрудняет применение данной методики в широкой клинической практике [9]. В настоящее время на рынке регенеративной медицины есть множество дивайзов для получения концентрированной микрофрагментированной жировой ткани, обладающей схожим регенеративным потенциалом, и широко применяемыми в лечении остеоартроза [10].

На наш взгляд применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани может

быть доступным и эффективным методом лечения хронического язвенного проктита.

Цель исследования - разработать методику и оценить ее эффективность в лечении пациентов с постлучевыми язвами прямой кишки при помощи применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани (АМАТ).

Материал и методы. На базе колопроктологического отделения ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина ДЗМ прошло лечение 30 больных с постлучевым язвенным проктитом при помощи инъекций аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани. Исследование имело пилотный характер, было разрешено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Лечение пациентов с поздними лучевыми повреждениями прямой кишки и анопериаанальной области». Критериями включения были пациенты, которым была проведена лучевой терапии по поводу опухолей тазовой локализации, срок окончания поле радиотерапии 3 и более месяцев. Постлучевой язвенный проктит был подтвержден эндоскопическим и морфологическим методами. У всех пациентов, включенных в исследование, не было рецидива и прогрессии онкологического заболевания, а также отсутствие системных и сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Для получения аутологичной жировой ткани использовался метод ручной липоаспирации. Забор жировой клетчатки проводился из передней поверхности живота. Данная манипуляция выполнялась в асептических условиях перевязочного кабинета. Первым этапом проводилась тумесцентная анестезия раствором Кляйна при помощи инфильтрационной канюли 16G. После 20 минутной экспозиции, выполнялся ручной забор жировой ткани методом аспирации при помощи канюли 13G шприцами VacLock объемом 60 мл. Затем шприцы с липоаспиратом располагались вертикально на 15 минут. В результате чего происходило разделение липоасpirата на 3 фракции – нижняя раствор Кляйна с форменными элементами крови, средняя – непосредственно живая ткань, верхний слой – масло. Нижний и верхний слои удалялись. После чего проводилось механическое измельчение адипозной ткани через трансферы диаметром 2 и 1 мм. В результате получалась аутологичная микрофрагментированная жировая ткань готовая для применения (рис. 1).

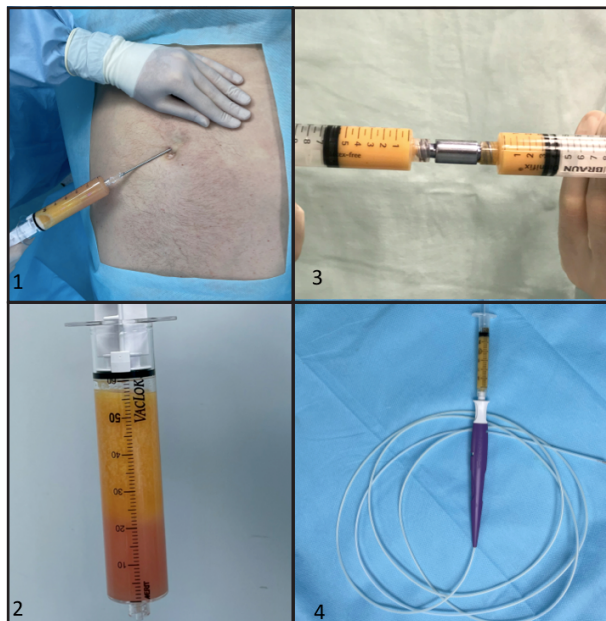


Рис. 1. Этапы получения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани.

- 1 - этап липоаспирации. 2 – разделение на фракции.
 3 – микрофрагментирование. 4 – подготовка к введению
 Fig.1. Stages of obtaining autologous microfragmented adipose tissue.
 1 - stage of lipoaspiration. 2 - division into fractions.
 3 - microfragmentation. 4 - preparation for the injection

Введение аутологичной концентрированной адипозной ткани проводилось в края постлучевого язвенного дефекта стенки прямой кишки под эндоскопическим контролем. Через канал эндоскопа вводился инъектор с иглой 25 G, посредством которого по периферии язвы папульно выполнялись инъекции аутологичной жировой ткани суммарным объемом до 7,0 мм. Жировая ткань вводилась подслизисто до образования эффекта «подушки». Всем пациентам эндоскопические инъекции выполнялись однократно. Оценка эффективности данной методики лечения постлучевого язвенного проктита проводилась при помощи эндоскопического контроля эпителизации язвенного дефекта стенки прямой кишки. Контрольная ректоскопия проводилась через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. Для оценки безопасности данной методики оценивались следующие показатели: интраоперационные осложнения в виде кровотечения из места инъекции, а также осложнения в раннем послеоперационном периоде – инфекционные осложнения в месте забора жировой ткани, болевой синдром после манипуляции, гнойно-воспалительные заболевания в месте инъекции (парапроктит, свищ) и кровотечение из язвы. Учитывая исходное онкологическое заболевание у пролеченных пациентов, одним из критериев безопасности применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани было отсутствие местного рецидива и прогрессии основного заболевания. В связи с чем всем больным проводилось комплексное обследование в рамках мониторинга онкологического

заболевания, включающее МСКТ грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием и МРТ малого таза с в/в контрастированием и анализ крови на специфические онкомаркеры. Качество жизни до и после лечения оценивалось с помощью опросника EORTC QLQ PRT-23. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы StatTechv. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты исследования. В исследование было включено 30 пациентов, из которых 24 (80,0 %) были женщины и 6 (20,0 %) мужчин. Возраст больных составил $63,4 \pm 11,1$ лет. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, которые характеризовались разными степенями операционно-анестезиологического риска по шкале ASA. Больше половины (17 (56,7 %) больных) имели умеренно выраженную сопутствующую патологию, 11 пациентов (36,7 %) – тяжелые сопутствующие заболевания в стадии компенсации и всего 2 (6,7 %) человека имели легкие сопутствующие болезни. Преимущественно это были заболевания сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни. Суммарная очаговая доза после которой развился постлучевой язвенный проктит составила $66,1 \pm 9,5$ Гр. Поздние лучевые повреждения прямой кишки развились у 6 (20,0 %) мужчин после радиотерапии рака простаты, у 21 (70,0 %) женщины – после лечения рака шейки матки, 3 (10,0 %) пациенток после комбинированного лечения тела матки. Срок появления постлучевого язвенного проктита после окончания лучевой терапии составил $7,83 \pm 3,67$ месяцев. Медиана максимального диаметра язвенного дефекта слизистой прямой кишки составляла 15,0 мм (10,0; 25,0). У 29 (96,7 %) пациентов постлучевая язва локализовалась по передней полуокружности прямой кишки, у одного больного (3,3 %) – на левой боковой. Преимущественно (25 (83,3 %) пациентов) постлучевое язвенное поражение затрагивало нижнеампулярный отдел прямой кишки. У 5 (16,7 %) больных язвы располагались в среднеампулярном отделе прямой кишки. Глубина постлучевого язвенного дефекта доходила до мышечного слоя у 17 (56,7 %) больных, в пределах подслизистого слоя стенки прямой кишки располагалась у 13 (43,3 %) пациентов. Продолжительность манипуляции от момента забора жировой ткани до окончания введения составляла

чуть больше часа (Me = 75,0 мин). Интраоперационных осложнений не было выявлено. 23 (76,7 %) пациента во время введения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани испытывали болевой синдром различной степени интенсивности. Сильная боль по ВАШ была у 3 больных (13,0 %), остальные пациенты имели слабый (10,0 %) и умеренный болевой синдром (10,0 %). В раннем послеоперационном периоде у 3 (10,0 %) пациентов было отмечено образование инфильтратов передней брюшной стенки в месте забора жировой ткани. На фоне проведенной консервативной терапии они регрессировали. Случаев абсцедирования в места забора адипозной ткани не было выявлено. 5 (16,7 %) пациентов в первые сутки предъявляли жалобы на обильное выделение крови при дефекации после манипуляции, не приведшее к снижению исходного уровня гемоглобина крови. На фоне гемостатической терапии данные эпизоды ректального кровотечения у всех пациентов были купированы. Источником кровотечения являлись места вколов эндоиглы.

При контрольном обследовании через 3 месяца после лечения у одной больной (3,3 %) выявлен местный рецидив рака шейки матки, в связи с чем больная была исключена из исследования. При эндоскопическом контроле постлучевой язвы прямой кишки у данной больной отмечено двухкратное уменьшение язвы в размере. При морфологическом исследовании эндобиоптата из краев язвенного дефекта злокачественных клеток не было выявлено.

При контрольной ректоскопии через 6 месяцев у 28 (93,3 %) пациентов было отмечена полная эпителизация постлучевых язвенных дефектов прямой кишки. У одного больного (3,3 %) полностью отсутствовала динамика репаративных процессов. Однако следует отметить длительное сохранение грануляционной ткани в месте ранее существовавшей язвы Me 6,0 месяцев (6,0; 7,8) (рис. 2). В месте язвенного дефекта после инъекций аутологичной микрофрагментированной жировой ткани, несмотря на макроскопические гипергрануляционные изменения, ни у одного больного не было выявлено атипичных клеток (рис. 3).

После лечения 25 пациентов (83,3 %) отметили нормализацию качества жизни, у 2 (6,7 %) больных не произошло изменений и у 3 (10,0 %) пациентов сохранялось его умеренное снижение.

Обсуждение. Поздние осложнения лучевой терапии в виде язвенного проктита являют нерешенной проблемой современной онкологии и хирургии. Несмотря на использование современного оборудования, методик прицельного контурирования опухоли, частота пациентов с тяжелыми поздними постлучевыми реакциями остается достаточно высокой и достигает более 5-10 %. Социально значимой является проблема формирования постлучевых язв прямой кишки у пациентов после радиотерапии рака простаты и шейки матки, т.е. несвоевременная диагностики и лечение приводят к развитию межорганых свищей. Формирование постлучевого ректовагинального свища у женщин резко снижает качество жизни, инвалидизирует па-

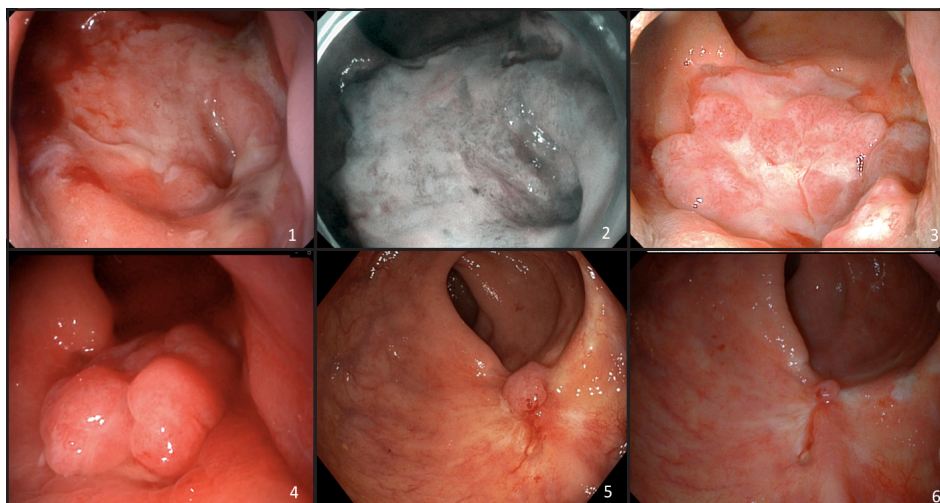


Рис.2. Этапы заживления постлучевой язвы прямой кишки.

- 1 – постлучевая язва прямой кишки с воронкообразным углублением.
- 2 – постлучевая язва прямой кишки в узком спектре света.
- 3 – вялая грануляционная ткань в дне постлучевой язвы через 1 месяц после введения АМАТ.
- 4 - вид постлучевой язвы через 3 месяца после введения АМАТ.
- 5 - вид постлучевой язвы через 6 месяц после введения АМАТ.
- 6 – рубец стенки прямой кишки с единичной грануляцией через 8 месяцев после введения АМАТ.

Fig.2. Stages of healing of post-radiation ulcer of the rectum.

- 1 - post-radiation ulcer of the rectum with a funnel-shaped depression.
- 2 - post-radiation ulcer of the rectum in a narrow spectrum of light.
- 3 - flaccid granulation tissue in the bottom of the post-radiation ulcer 1 month after the injection of AMAT.
- 4 - view of a post-radiation ulcer 3 months after the injection of AMAT.
- 5 - view of a post-radiation ulcer 6 months after the injection of AMAT.
- 6 - scar of the rectal wall with a single granulation 8 months after the injection of AMAT.

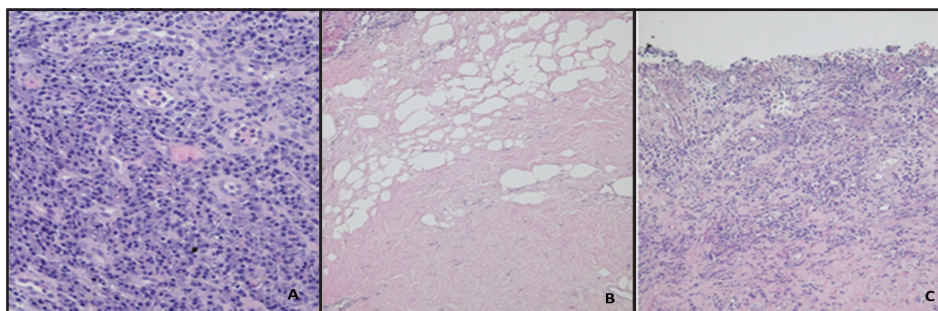


Рис.3. Микроскопические изменения постлучевой язвы на этапах заживления.

- А. Постлучевая язва. Хроническое воспаление. Окраска г-э. Ув.200.
 В. Биопсия из язвы через 1 месяц после введения АМАТ. Жировая ткань с участками фиброза. Окраска г-э. Ув.100.
 С. Биопсия из язвы через 3 месяца после введения АМАТ. Зрелая грануляционная ткань. Окраска г-э. Ув.100.

Fig.2. Microscopic changes in the post-radiation ulcer at the stages of healing.

- А. Post-radiation ulcer. Chronic inflammation. Stained with hematoxylin and eosin x 200.
 В. Biopsy from the ulcer 1 month after the injection of AMAT. Adipose tissue with areas of fibrosis. Stained with hematoxylin and eosin x 100.
 С. Biopsy from the ulcer 3 months after the administration of AMAT. Mature granulation tissue. Stained with hematoxylin and eosin x 100

циентов и зачастую приводит к формированию к жизни с постоянной кишечной стомой [4].

Регенеративные технологии являются приоритетным и альтернативным методом в лечении пациентов с поздними лучевыми повреждениями тканей любой локализации. Учитывая нормативно-правовую базу, доступной для применения в настоящее время является использование жировой ткани, содержащей мультипотентные стволовые клетки, обладающие высоким регенеративным потенциалом. В состав аутологичной жировой ткани кроме мультипотентных стволовых клеток, входят эндотелиоциты, гладкомышечные клетки и их предшественники, перициты, фибробласты и тканевые макрофаги, которые попадая в поврежденные ткани стимулируют их регенерацию [5,10].

Проводя аналогию применения АМАТ в смежных областях медицины – травматологии и косметологии, продемонстрированные в статье результаты успешного заживления постлучевой язвы прямой кишки у большого числа пациентов, могут позволить в дальнейшем внедрить технологию АМАТ в лечении пациентов с тяжелыми поздними лучевыми повреждениями прямой кишки.

Приведенная в данной статье методика позволяет отказаться от применения ферментативных технологий получения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. И применять аутологичный микрофрагментированный жир в реальной практике с положительным клиническим эффектом.

Выводы. Предложенная нами методика применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани является доступной и эффективной в лечении пациентов с постлучевым язвенным проктитом. Для использования данного метода следует проводить строгий отбор пациентов и их мониторинг во время лечения на предмет рецидива и прогрессии основного онкологического заболевания. Применение аутологичной микрофрагментированной жировой ткани позволяет избежать прогрессирование поздних постлучевых осложнений

прямой кишки, улучшить качество жизни больных и профилактировать развитие ректовагинальных свищей у женщин и прямокишечно-мочевых свищей у мужчин.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все члены авторского коллектива принимали участие в подготовке концепции и доработке настоящей статьи, а также – рукописи статьи. Окончательный вариант статьи одобрен всеми авторами коллектива. Авторы не получали никаких финансовых вознаграждений за проведенное исследование и подготовку статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum. 2018; 61(10):1135-1140. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001209
2. Гришина Е.А., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита. Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10. – С. 65–72. [Grishina YeA, Shishin KV, Nedoluzhko IYU, i dr. Endoskopicheskiye metody lecheniya khronicheskogo lucheвого proktita. [Endoscopic methods of treatment of chronic radiation proctitis]. Tazovaya khirurgiya i onkologiya [Pelvic surgery and oncology]. 2020; 10(3–4): 65–72. (In Russ.)].
3. Леонтьев А.В., Левина О.А., Гришина Е.А., Данилов М.А., Шишин К.В., Бабкина А.В. Гипербарическая оксигенация при рецидивирующих ректальных кровотечениях на фоне лучевого проктита. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2022. –Т.11, вып. 1. – С. 186–190. [Leont'yev AV, Levina OA, Grishina YeA, Danilov MA, Shishin KV, Babkina AV. Giperbaricheskaya oksigenatsiya pri retsidiviruyushchikh rektal'nykh krvotocheniyakh na

- fone lucheвого proktita [Hyperbaric oxygenation in recurrent rectal bleeding against the background of radiation proctitis]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Journal them. N.V. Sklifosovsky Emergency medical care]. 2022; 11(1): 186–190. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-186-190
4. Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis. J Family Med Prim Care. 2019;8: 2173-2178.
 5. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, Albosta M, Wani F. Radiation Proctitis and Management Strategies. Clin Endosc. 2022;55: 22-32. DOI: 10.5946/ce.2020.288
 6. Пасов В.В., Коротков В.А., Касымов М.Р. и соавт. Принципы лечения поздних лучевых повреждений прямой кишки у онкологических больных. Андрология и генитальная хирургия. 2021; 22(1): 21-27. [Pasov VV, Korotkov VA, Kasymov MR, i soavt. Printsipy lecheniya pozdnykh luchevykh povrezhdeniy pryamoy kishki u onkologicheskikh zabolevaniy [Principles of treatment of late radiation injuries of the rectum in cancer patients]. Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and genital surgery]. 2021. – Т. 22, вып. 1. – С. 21-27. (In Russ.)].
 7. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell_based therapies. Tissue Eng. 200; 17: 211–218.
 8. Терюшкова Ж. И. Новые технологии в лечении постлучевых повреждений прямой кишки: специальность 3.1.9 «Хирургия». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Башкирский государственный медицинский университет. –2021. – с. 46. [Teryushkova ZhI. Novyye tekhnologii prokhozheniya postluchevykh povrezhdeniy pryamoy kishki: spetsial'nost' 3.1.9 «Khirurgiya» [New technologies in the treatment of post-radiation injuries of the rectum: specialty 3.1.9 «Surgery»]. Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata vysshikh nauk. Bashkirskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Bashkir State Medical University]. 2021; s. 46. (In Russ.)].
 9. Российская Федерация. Законы. О биомедицинских клеточных продуктах: Федеральный закон № 180-ФЗ: [принят Государственной думой 8 июня 2016 года: одобрен Советом Федерации 15 июня 2016 года]. Москва. – 2016. – 127 с. [Rossiyskaya Federatsiya. Zakony. O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh: Federal'nyy zakon № 180-FZ: [prinjat Gosudarstvennoy dumoy 8 iyunya 2016 goda: odobreno Sovetom Federatsii 15 iyunya 2016 goda]. Moskva. [Russian Federation. Laws. On biomedical cell products: Federal Law No. 180-FZ: [adopted by the State Duma on June 8, 2016: approved by the Federation Council on June 15, 2016]. Moscow]. 2016. 127 s. (In Russ.)].
 10. Van Genechten W, Vuylsteke K, Martinez PR, Swinnen L, Sas K, Verdonk P. Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue (MFAT) to Treat Symptomatic Knee Osteoarthritis: Early Outcomes of a Consecutive Case Series. J. Clin. Med. 2021;10: 2231. DOI: 10.3390/jcm10112231

СОВРЕМЕННЫЙ СОЦИО-СОМАТИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ЖЕНЩИНЫ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ КЛИМАКСОМ

МАРДИЕВА РЕЗЕДА РУБЕРТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2568-0121; ассистент кафедры акушерства и гинекологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11, врач акушер-гинеколог ГАУЗ ГКБ 7, Россия, 420132, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 56, e-mail: rezedamardieva@gmail.com

МАЗИТОВА МАДИНА ИРЕКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9608-2076; докт.мед.наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11, врач акушер-гинеколог Института здоровья и долголетия «Разумед», Россия, 420111, Казань, пер. Кирова, 2а, e-mail: madina13@list.ru

МАЗИТОВ ДАНИЯР АМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1305-4377; младший научный сотрудник НИЛ Интеллектуальной химической робототехники, отдел органической химии, химический институт им. А.М. Бутлерова, Россия, 420111, Казань, Кремлевская, 29, строение 1, Нейросетевой разработчик в Z-Union, e-mail: daniyarttt@gmail.com

ФАУСТОВА КАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8702-0159; врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11, e-mail: faustova_rina@mail.ru

ГАРАФИЕВА САЛИМА МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5547-8277; студентка Манчестерского университета, Oxford Rd, Manchester M13 9PL, Великобритания, e-mail: Salima.garafieva@gmail.com

Реферат. Введение. Сегодня в структуре мирового населения сохраняется тенденция к увеличению количества женщин менопаузального возраста. По статистике, лишь малая часть этих женщин не испытывает дискомфорта проявлений климактерического синдрома при вступлении в менопаузу, у большинства же наблюдается среднетяжелое и тяжелое его течение. Это диктует необходимость развития и усовершенствования такого направления медицины как превентивная геронтология (anti-age medicine), частью которой также является климактология. Сегодня, используя новые технологии машинного обучения, в частности, градиентного бустинга, мы можем выявить основные черты и факторы, присущие женщине с патологическим течением климакса и даже составить медицинский «портрет» такой пациентки. Зная какие факторы оказывают наибольшее влияние на развитие климактерического синдрома, врачи-клиницисты могут легко и быстро «вычислить» женщин, нуждающихся в наблюдении еще до манифестации первых симптомов и проявлений климакса у них, подходя к вопросу профилактически и тем самым продлевая здоровье и активное долголетие своих пациенток. **Цель исследования** - составить социо-соматический «портрет» современной пациентки с патологическим климаксом.

Материалы и методы. Проведено подробное анкетирование 1275 женщин 45-60 лет с оценкой социокультурного статуса, общего соматического и гинекологического здоровья. Полученные данные были отсортированы и распределены по категориям с помощью методов современной статистической обработки и метода машинного обучения – градиентный бустинг. **Результаты и их обсуждение.** Определены факторы с наибольшим влиянием на выраженность проявлений климактерического синдрома: уровень образования (высшее и научная степень), наличие онкологических заболеваний в анамнезе, заболеваний ЖКТ, вегетативных и инсомнических расстройств, использование внутриматочных контрацептивов, количество детей 2 и более, наличие абортов в анамнезе. Остальные анкетные данные были охарактеризованы как оказавшие лишь небольшое влияние. Это патологии щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы; гиперпластические процессы в анамнезе; род деятельности, а именно работники социальной и медицинской сфер, а также негативное отношение к менопаузе. Важно подчеркнуть, что чем больше указанных параметров сочетает в себе одна женщина, тем выше вероятность развития у нее патологического климакса, так как процент влияния отдельных факторов суммируется при их сочетании. **Выводы.** Полученный нами собирательный образ современной пациентки с патологическими проявлениями менопаузального синдрома демонстрирует на какие аспекты жизни и здоровья женщины в первую очередь стоит обращать внимание. Это может служить неким ориентиром для врачей-клиницистов с целью своевременной коррекции гипоэстрогении во избежание развития патологического климакса.

Ключевые слова: менопаузальный синдром, менопауза, климакс, машинное обучение, градиентный бустинг, современный портрет.

Для ссылки: Мардиева Р.Р., Мазитова М.И., Мазитов Д.А. и др. Современный социо-соматический портрет с патологическим климаксом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.48-53.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).48-53.

A MODERN SOCIO-SOMATIC PORTRAIT OF A WOMAN WITH PATHOLOGICAL CLIMAX

MARDIEVA REZEDA R., ORCID ID: 0000-0003-2568-0121; Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, st. Mushtari, 11, obstetrician-gynecologist in City Clinical Hospital №7, Russia, 420132, Kazan, Marshal Chuiikov st, 56, e-mail: rezedamardieva@gmail.com

MAZITOVA MADINA I., ORCID ID: 0000-0002-9608-2076; D.Med.Sci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari st, 11, obstetrician-gynecologist of the Institute of Health and Longevity «Razumed», Russia, 420111, Kazan, Kirova lane, 2a, e-mail: madina13@list.ru

MAZITOV DANIYAR A., ORCID ID: 0000-0003-1305-4377; Junior Researcher in Laboratory of Intelligent Chemical Robotics, Department of Organic Chemistry, Institute of Chemistry named after A.M. Butlerov, Kazan Federal University, Russia, 420111, Kazan, Kremlevskaya st, 29, building 1, Neural network developer at Z-Union, e-mail: daniyarttt@gmail.com

FAUSTOVA KARINA V., ORCID ID: 0000-0001-8702-0159; Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari st, 11, e-mail: faustova_rina@mail.ru

Abstract. Introduction. Nowadays, the number of menopausal women in the world population has strong tendency to increase. According to statistics the majority have a moderate and severe course of it. This is the reason preventive gerontology develops today, especially climatology. That is why using new machine learning technologies is relevant today. Such method as gradient boosting helped us to identify the characteristic features and factors that cause the pathological course of menopause in women which made it possible to draw up a medical «portrait» of such patients. Using the knowledge of these factors influence it is easily to recognize women needs to be observed even before the manifestations of menopause. **Aim.** The aim of the study is to conduct a socio-somatic «portrait» of a modern patient with a pathological menopause. **Material and methods.** A detailed survey of 1275 women aged 45–60 years was carried out with an assessment of the socio-cultural status, general somatic and gynecological health. The received data were sorted and categorized using modern statistical processing methods and machine learning method - gradient boosting. **Results and discussion.** Firstly, there are factors with high influence on menopausal syndrome developing: level of education, oncological anamnesis, diseases of the gastrointestinal tract, vegetative and insomnia disorders, the use of intrauterine contraceptives, the number of children 2 or more, the presence of abortions in anamnesis. The rest of the questionnaires were characterized as having only a small impact. This is a pathology of the thyroid gland, the cardiovascular system; hyperplastic processes in history; occupation, namely social and medical workers, as well as a negative attitude towards menopause. The greater number of these features one woman has, the higher the likelihood of developing a pathological menopause she gets. **Conclusion.** The collective image we have received of a modern patient with pathological menopausal syndrome is based on aspects of the life and health of women which it is worth paying attention on. This can serve as a kind of guideline for clinicians in order to achieve correction of hypoestrogenism with the development of a pathological menopause.

Keywords: menopausal syndrome, menopause, menopause, machine learning, gradient boosting, modern portrait.

For reference: Mardieva RR, Mazitova MI, Mazitov DA, et al. A modern socio-somatic portrait of a woman with pathological climax. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 48-53. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).48-53.

Введение. Наступление менопаузы — важный критический период в жизни каждой женщины. Он характеризуется истощением фолликулярного аппарата яичников и окончательным прекращением менструаций. Женский организм оказывается в состоянии эстрогенного дефицита, который приводит к морфологическим изменениям в тканях, и, как следствие, к общему старению организма. По данным Росстата, средний возраст наступления менопаузы в Российской Федерации (РФ) колеблется от 49 до 51 года, а средняя продолжительность жизни женщин растет и на сегодня составляет 78,23 года [1]. Данная тенденция к старению населения ведет к увеличению количества женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, в России оно составляет в настоящее время более 21 млн. человек [2]. Так, все большая часть жизни современной женщины приходится на период эстрогенного дефицита. Физиологическое течение климактерия характеризуется нормальными адаптационными процессами и не сопровождается ухудшением общего состояния. Однако, климакс может протекать по-разному и в большинстве случаев требует наблюдения и медикаментозной коррекции. Согласно данным литературы, у 65-80% женщин физиологическое по своей сути гипозэстрогенное состояние приводит к развитию патологического климактерического синдрома, включающего комплекс вегетативных, психоэмоциональных и обменных нарушений [3]. Климактерий зачастую имеет среднетяжелое и тяжелое течение, причем с возрастом выраженность клинических проявлений может сохраняться и даже нарастать. Иначе говоря, вступление в менопаузу редко протекает бессимптомно, а пациентки нуждаются в своевременной поддержке врача и грамотном приспособлении к новому биологическому и психологическому статусу [4]. По этой причине немаловажно вовремя

распознать предикторы патологического течения климактерия, дабы иметь возможность профилировать нежелательные симптомы, вызванные гипозэстрогенией. Соответственно, выявить закономерные черты и составить социо-соматический «портрет» такой пациентки на сегодня чрезвычайно актуально.

Еще в 1990 г. американский ученый Лео Голланд предложил подход, который получил название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение» [5]. Согласно данной модели, предполагается учитывать биологические и психосоциальные особенности каждого пациента с формированием многофакторной базы данных для предсказания и профилактики манифестирования патологий [6]. Сегодня же все большую популярность набирает антивозрастная медицина или превентивная гериатрия, задачи которой - раннее выявление и купирование клинических состояний и заболеваний, ассоциированных с возрастом [7], к этому направлению относится и климактология.

Для решения задач прогнозирования развития заболеваний и особенностей их течения все чаще применяются методы машинного обучения (МО) — «новое слово» в поле деятельности медицинской науки [8]. Как в мировом научном сообществе, так и, в частности, в России уже накоплена внушительная база исследований с применением этих методов в различных областях медицины [9].

Цель исследования - составить социо-соматический «портрет» современной пациентки с патологическим климаксом.

Материалы и методы. Проведено подробное анкетирование 1275 женщин 45-60 лет с оценкой социокультурного статуса, общего соматического и гинекологического здоровья. На кафедре акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО в 2018 году был запущен научный проект по изучению здоровья женщин периода менопаузального перехода. На проведение исследования получено разрешение комитета по Этике Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации №01/10 от от 28.10.2021 г. Нами был использован специальный вопросник, предназначенный для того, чтобы помочь женщинам больше узнать о состоянии своего здоровья и менопаузе, а также составить план поддержки их здоровья не только на данный момент, но и на ближайшие годы. За основу при составлении вопросника были взяты 4 разные анкеты: Menopause Health Questionnaire (вопросник Северо-американского общества по менопаузе), Uqol (опросник качества жизни в период менопаузы), Memory mood and Information processing (опросник памяти, настроения и обработки информации), разработанные и внедренные в практику Северо-американским обществом по менопаузе в 2005 году [10-12]. Вопросник включал в себя 74 вопросов: с тестовым вариантом ответа, где необходимо выбрать из предложенных опций или с развернутым ответом, где нужно вписать свой вариант. Все вопросы были разделены на 11 блоков: анамнез жизни, антропометрические данные, история основных заболеваний и травм, гинекологический статус, родовая (акушерская) история, сексуальная активность, информация об аллергиях, лекарственный анамнез, генеалогия, личные привычки и блок о менопаузе и гормональной терапии. Также в состав вопросника были включены 4 анкеты-таблицы: история болезни, сведения о контрацепции, беспокоящие симптомы, оценка качества жизни (по 5-бальной шкале). Анализ этнического происхождения показал, что в исследовании преобладали представительницы татарской и русской национальности: 688 (54%) и 497 (39%) соответственно, в меньшем количестве представлены лица чувашской национальности – 2,6%, еврейской – 1,5%, украинской – 1,4%, марийской – 27 (0,8%), башкирской – 24 (0,7%).

Полученные результаты были подвергнуты современному статистическому анализу. Программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc) и Microsoft Office Excel 2016 применяли для анализа полученных данных. Анализ и визуализацию данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R версии 4.0.4. Был применен точный критерий Фишера для анализа симптомов менопаузы и соматических заболеваний; U-критерий Манна-Уитни – для анализа влияния регулярности менструального цикла до менопаузы, курения, приема алкоголя, соматических заболеваний на возраст менопаузы; корреляционный анализ использовали для анализа связи между количественными переменными (возраст первой менструации и возраст менопаузы, количество детей и возраст менопаузы, количество аборт и возраст менопаузы). В качестве альтернативного метода для

сравнительной оценки полученные данные были отсортированы и распределены по категориям с помощью метода машинного обучения – градиентный бустинг с оценкой социокультурного статуса, общего соматического и гинекологического здоровья. Градиентный бустинг строит модель предсказания в форме ансамбля слабых предсказывающих моделей, обычно деревьев решений. Ансамбль — это набор предсказателей, которые вместе дают ответ. Причина использования ансамбля — несколько предсказателей, которые пытаются получить одну и ту же переменную и дают более точный результат, нежели одиночный предсказатель. Техники ансамблирования впоследствии классифицируются в Бустинг. Он строит предсказание в виде ансамбля слабых предсказывающих моделей, которыми в основном являются деревья решений. Из нескольких слабых моделей в итоге мы собираем одну, но уже эффективную. Нами были собраны данные, обучена модель, валидированы результаты, подтверждена работоспособность модели и далее из неё получена оценка важности параметров.

Результаты исследования и их обсуждение. В анкетировании приняли участие 1275 женщины в возрастном диапазоне 45-60 лет, от каждой женщины было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Нам удалось выявить различную по силе связь между отдельными аспектами жизни, здоровья пациенток и течением менопаузального периода. Мы выделили основные факторы, связанные с выраженностью климактерических симптомов у женщин различной национальности, образа жизни, социального статуса и состояния здоровья. В настоящем исследовании была проведена оценка подверженности климактерическому синдрому женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы. Согласно современным методам статистической обработки данных климактерическим синдромом страдают больше вдовы ($p=0,02$) (табл. 1) с высшим образованием ($p=0,05$) (табл. 2), спящих менее 8 часов ($p=0,04$). Что же касается экстрагенитальной патологии, то это женщины, страдающие вегето-сосудистой дистонией ($p=0,05$), заболеваниями желудочно-кишечного тракта ($p=0,04$) и онкологией в анамнезе ($p=0,05$) (табл. 3).

Учитывая развитие искусственного интеллекта, нами был также применен один из наиболее современных алгоритмов машинного обучения на сегодня – градиентный бустинг, который в последние годы привлекает все большее внимание ученых и клиницистов своей простотой и высокой точностью результата [13]. Возвращаясь к теме менопаузы, следует отметить, что в данной области в последние годы также появляются работы, построенные на применении градиентного бустинга. Так, в 2020 году Jae-Geum Shim с соавт. провел исследование по предсказанию развития остеопороза у постменопаузальных пациенток с применением метода градиентного бустинга. В исследовании приняли участие 1792 женщины [14]. Похожая работа была проведена в 2022 году Youngjihn Kwon в корейской

Таблица 1

**Зависимость проявлений климактерического синдрома
от семейного положения респонденток (парное сравнение)**

Table 1

**Dependence of manifestations of climacteric syndrome
on the marital status of the respondents (pairwise comparison)**

Семейное положение	Климактерический синдром		p
	Абсолютное число	%	
Замужем	492	57,11	p=0,02*
Не замужем	218	60,11	p ₁₋₄ =0,02*
Гражданский брак	18	36,36	p ₂₋₃ =0,04*
Вдова	94	72,31	p ₃₋₄ =0,004*

Таблица 2

**Зависимость проявлений климактерического синдрома
от уровня образования респонденток (парное сравнение)**

Table 2

**Dependence of manifestations of climacteric syndrome
on the level of education of the respondents (pairwise comparison)**

Образование	Климактерический синдром		p
	Абсолютное число	%	
Начальная или средняя школа	46	34,4	p=0,05*
Средне-специальное образование	202	45,4	p ₁₋₅ =0,05*
Высшее образование	300	41,23	p ₂₋₅ =0,001*
Второе высшее образование	32	38,2	p ₃₋₅ =0,001*
Научная степень	24	70,5	p ₄₋₅ =0,001*

Таблица 3

Связь симптомов климактерического синдрома с соматическими заболеваниями

Table 3

Relationship of symptoms of climacteric syndrome with somatic diseases)

Соматические заболевания	Климактерические проявления							
	Вегетосудистые симптомы	Когнитивные проявления	Нестабильность настроения	Нарушение мочеиспускания	Вагинальные симптомы	Сексуальные симптомы	Метаболические изменения	Мастопатия
Гипертоническая болезнь	p=0,7	p=0,45	p=0,2	p=0,86	p=0,29	p=0,21	p=0,49	p=0,46
Заболевания ССС	p=0,56	p=0,79	p=0,41	p=0,29	p=0,78	p=0,89	p=0,42	p=0,87
Заболевания ЖКТ	p=0,04*	p=0,25	p=0,43	p=0,6	p=0,05*	p=0,93	p=0,16	p=1
Заболевания репродуктивной системы	p=0,05*	p=0,14	p=0,75	p=0,39	p=0,81	p=0,04*	p=0,63	p=0,49
Заболевания ЩЖ	p=0,77	p=0,42	p=0,72	p=0,15	p=0,51	p=0,24	p=0,27	p=0,26
Расстройства вегетативной нервной системы	p=0,05*	p=0,05*	p=0,01*	p=0,66	p=0,05*	p=0,01*	p=0,04*	p=0,65
Онкология	p=0,05*	p=0,94	p=0,76	p=0,71	p=1	p=0,82	p=1	p=0,28

Примечание: * - различия статистически значимы (p<0,05)

популяции с участием 1431 женщины [15]. Далее, в 2022 в Китае и Италии было проведено несколько анализов прогнозирования развития рака молочной железы и рака яичников у женщин в менопаузе с использованием методов машинного обучения

[16, 17]. В России также имеются единичные работы в этой области, однако база исследований пока не накоплена, она постепенно совершенствуется как в нашей стране, так и в мире, что связано, по всей вероятности, с новизной методов машинного обу-

чения и сравнительно недавним их распространением в научной отрасли медицины [18,19].

Так, в основу метода градиентного бустинга, который мы применили для статистической оценки ответов пациенток, легла специальная модель. Данные анкетирования – или входные данные – были преобразованы в числовой код, используя который модель училась предсказывать наступление менопаузы. Так, 80% данных были выбраны случайным образом для формирования обучающей выборки, на которой модель учится определять важность входных данных. А на основании остальных 20% была создана тестовая выборка, на которой модель «проверяла» свои способности. Далее для решения вопроса прогнозирования развития патологического климакса был использован градиентный бустинг. Таким образом, из обученной модели была получена степень важности каждого отдельного фактора из анкеты. Распределение результатов прогнозирования (т.е. разовьется климактерический синдром или нет) получилось, как 535 «да» к 740 «нет», AUC= 0.95, что говорит о высокой предсказательной силе и точности модели.

Так, факторами с наибольшим влиянием на выраженность проявлений климактерического синдрома стали:

1. Уровень образования (высшее и научная степень).
2. Наличие онкологических заболеваний в анамнезе.
3. Использование внутриматочных контрацептивов (ВМС).
4. Количество детей 2 и более.
5. Наличие абортов в анамнезе.

Остальные анкетные данные были охарактеризованы как оказавшие лишь небольшое влияние. Тем не менее, наиболее значимые из них – это патология щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы, гиперпластические процессы в анамнезе, род деятельности (работники социальной и медицинской сфер), а также негативное отношение к менопаузе (например, для пациентки менопауза означает утрату способности рожать и потерю молодости). Здесь важно подчеркнуть, что чем больше указанных параметров сочетается в себе одна женщина, тем выше вероятность развития у нее климакса, так как процент влияния отдельных факторов суммируется при их сочетании. При этом стоит выделить аспекты, влияние которых несопоставимо велико – группа факторов с наибольшим влиянием, упомянутых ранее.

Выводы. Так каков же «портрет» современной женщины, столкнувшейся с патологическим течением климакса? Согласно полученным нами данным, это женщина 45-60 лет, с высшим образованием и, возможно, с научной степенью. Также высока вероятность наличия у нее онкологической патологии, вегето-сосудистой дистонии, заболеваний ЖКТ, инсомнических нарушений, а в акушерско-гинекологическом анамнезе у такой пациентки 2 и более детей, наличие абортов и применение внутриматочной контрацепции (ВМС). Если хотя бы 1 из указанных параметров присущ женщине,

уже можно предполагать достаточно высокую вероятность развития климактерического синдрома, не говоря уже о сочетании нескольких параметров: такая ситуация определенно потребует врачебного контроля.

Таким образом, составленный нами «портрет» современной менопаузальной пациентки расставляет акценты и представляет собой градацию значимости тех или иных параметров в отношении климакса, что поможет врачам в составлении плана наблюдения и прогноза для таких женщин. Следует отметить, что сбор информации о пациентах для построения прогностических моделей не потребовал никаких сложных, длительных, инвазивных методов диагностики – необходимый круг сведений нами предлагается собирать путем простого и быстрого анкетирования женщин. Результаты, полученные нами при использовании методик современной статистической обработки данных, по многим основным параметрам подтверждаются и при применении градиентного бустинга. И, так как, последний – это более быстрый, простой способ обработки большого количества информации, например, анкетных данных, как в нашей работе, то представляется возможным широкое внедрение градиентного бустинга в дальнейшие исследования с целью повышения эффективности выполняемой работы за меньший временной промежуток в дополнение к методам статистического анализа.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Этика публикации. На проведение исследования получено разрешение комитета по Этике Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации №01/10 от 28.10.2021 г.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Россия в цифрах. 2020. Краткий статистический сборник // Москва: Росстат, 2020. – 550 с. [Russia in numbers. 2020. Brief statistical collection [Moscow: Rosstat]. 2020; 550 p. (In Russ.). https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GOyirKPV/Rus_2020.pdf
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни // Аналитический вестник. – 2015. – Т. 44 вып.597. – С. 19–42. [Boitsov SA, Samorodskaya IV. Faktory, vliyayushchie na pokazateli smertnosti i ozhidaemuyu prodolzhitel'nost' zhizni [Factors affecting mortality rates and life expectancy]. Analiticheskiy vestnik [Analytical Bulletin]. 2015; 44 (597): 19-42. (In Russ.).]
3. Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence

- guideline on menopause. *BJOG*. 2017; 124 (10): 1514–23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619
4. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Марочко Т.Ю. Современные подходы к управлению менопаузой // Гинекология. – 2021. – Т. 23, вып. 2. – С.137–143. [Artyuk NV, Tachkova OA, Marochko TY. Modern approaches to menopause manage Sovremennye podhody k upravleniyu menopauzoy ment [Modern approaches to menopause management]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2021; 23 (2): 137–143. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200691
 5. Лесная О.А., Стуров Н.В., Выхристюк Ю.В. Персонафицированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, вып. 1-2. – С.30-35. [Lesnaya OA, Sturov NV, Vykhristyuk YV. Personificirovannaya medicina: v fokuse vnimaniya serdechno-sosudistaya patologiya u zhenshchin v periode menopauzal'nogo perekhoda i v postmenopauze [Personalized Medicine: Focus on Cardiovascular Pathology in Women in the Menopausal Transition and Postmenopause]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]* 2017; 15 (1-2): 30-35. (In Russ.)].
 6. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (9): 559. DOI: 10.3390/medicina55090559
 7. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе // Медицинский совет. – 2017. – вып. 2. – С.76-81. [Yureneva SV, Ermakova EI. Ocenka effektivnosti al'ternativnyh metodov lecheniya menopauzal'nyh simptomov u zhenshchin v postmenopauze [Evaluation of the efficacy of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women]. *Medicinskij sovet [Medical advice]*. 2017; 2:76-81. (In Russ.)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-2-76-80
 8. Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Ившин А.А., Алексеев А.А. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. –Т.14 вып. 4. – С.581-592. [Gusev AV, Novitsky RE, Ivshin AA, Alekseev AA. Mashinnoe obuchenie na laboratornyh dannyh dlya prognozirovaniya zabolevanij [Machine learning on laboratory data for disease prediction]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. [Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology]. 2021; 14(4): 581-592. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.115
 9. Никулин В.В., Шибайкин С.Д., Соколова М.С. Применение методов машинного обучения для автоматизированной классификации и маршрутизации в библиотеке ITIL // Вестник АГТУ. Серия: Управление, вычислительная техника и информатика. – 2022. – вып. 1. – С.43-54. [Nikulin VV, Shibaikin SD, Sokolova MS. Primenenie metodov mashinnogo obucheniya dlya avtomatizirovannoj klassifikacii i marshrutizacii v biblioteke ITIL [Application of machine learning methods for automated classification and routing in the ITIL library]. *Vestnik AGTU. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika i informatika [Vestnik ASTU. Series: Management, computer science and informatics]*. 2022; 1: 43-54. (In Russ.)]. DOI: 10.24143/2072-9502-2022-1-42-52
 10. Dinh A, Miertschin S, Young A, Mohanty SD. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019; 19 (1): 211. DOI: 10.1186/s12911-019-0918-5
 11. Jae-Geum Shim et al. Application of machine learning approaches for osteoporosis risk prediction in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2020 Oct 23; 15(1):169. DOI: 10.1007/s11657-020-00802-8
 12. Y. Kwon et al. Osteoporosis Pre-Screening Using Ensemble Machine Learning in Postmenopausal Korean Women. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jun; 10(6): 1107. DOI:10.3390/healthcare10061107
 13. Can Hou et al. Predicting Breast Cancer in Chinese Women Using Machine Learning Techniques: Algorithm Development. *JMIR Med Inform*. 2020 Jun 8;8(6):e17364. DOI: 10.2196/17364
 14. F. Arezzo A machine learning approach applied to gynecological ultrasound to predict progression-free survival in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2022 Dec; 306(6): 2143-2154. DOI: 10.1007/s00404-022-06578-1
 15. Гельцер Б. И., Рублев В. Ю., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор // РКЖ. – 2021. – Т. 26, вып. 8. – С.115-125. [Geltser BI, Rublev VY, Tsivanyuk MM, Shakhgelydyan KI. Mashinnoe obuchenie v prognozirovanii blizhajshih i otdalennyh rezul'tatov revaskulyarizacii miokarda: sistematcheskij obzor [Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: a systematic review]. *RKZH [Russian Journal of Cardiology]*. 2021; 26(8):115-125 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4505
 16. Рожкова Н.И., Ройтберг П.Г., Варфоломеева А.А., и др. Сегментационная модель скрининга рака молочной железы на основе нейросетевого анализа рентгеновских изображений // Сеченовский вестник. – 2020. –Т. 11, вып. 3. – С.4-14. [Rozhkova NI, Roitberg PG, Varfolomeeva AA, et al. Segmentacionnaya model' skringinga raka molochnoj zhelezy na osnove nejrosetevogo analiza rentgenovskih izobrazhenij [Neural network-based segmentation model for breast cancer X-ray screening]. *Sechenovskij vestnik [Sechenev medical journal]*. 2020; 11 (3): 4-14. (In Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.3.4-14
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23) 2015. Last updated 5 December 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>. Accessed: 16.02.2021
 18. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Available at: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/802eee22ead864635d9fa16e52fc7b2d.pdf> Accessed:16.02.2021
 19. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 2014, 43:1542–1562

ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРНОЙ ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУССТВЕННО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ

НЕВЗОРОВА ВЕРА АФАНАСЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0117-0349, SCOPUS Author ID: 6603425593; докт. мед. наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, 2, e-mail: nevzorova@inbox.ru

ПЛЕХОВА НАТАЛЬЯ ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8701-7213; SCOPUS Author ID: 6603245380; докт. биол. наук, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, 2, e-mail: pl_nat@hotmail.com

ЧЕРНЕНКО ИВАН НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5261-810X, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, 2, e-mail: chernencrj2010@mail.ru

ПРИСЕКО ЛЮДМИЛА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3946-2064; очный аспирант специальности 3.1.18 «Внутренние болезни», преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, 2, e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru

МЕНОВЩИКОВА АННА КОНСТАНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2375-6973; студентка 5 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, 2, e-mail: menovshhikovaan@mail.ru

Реферат. Введение. Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных исходов от них является перспективным направлением в медицине. Использование методов машинного обучения при обработке больших баз данных для выявления новых предикторов и установления более сложных и глубоких взаимодействий между ними создает другие прогностические возможности в области персонализированного подхода к оценке рисков. Принципиальным подходом к улучшению прогнозирования является возможность использования методов искусственного интеллекта путем создания комбинации сложных математических моделей и алгоритмов при наличии определенных условий вычислительной мощности и улучшения качества баз данных. **Цель.** Оценить точность и надежность моделей на основе машинного обучения для решения задач прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы исследования.** Данные одномоментного анонимного опроса добровольцев в Приморском крае были собраны в ходе проведения многоцентрового обсервационного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации». В исследовании приняли участие 2 131 человек. Отобраны основные и дополнительные предикторы сердечно-сосудистых заболеваний для последующего анализа и включения в модели прогнозирования. Модели были созданы и оценены с использованием статистических и нейросетевых библиотек языка программирования Python. Качество моделей определялось с помощью расчета показателя общей площади под кривой операционной характеристики приемника. **Результаты и их обсуждение.** По сравнению с установленным алгоритмом прогнозирования риска с помощью расчета площади под кривой рабочей характеристики приемника машинно-обучающиеся алгоритмы улучшили прогноз: случайный лес +1,7%, логистическая регрессия +3,2%, нейронные сети +3,6%. Алгоритм с наивысшими показателями (нейронные сети) предсказал 320 случаев (чувствительность 70,2%) и 1217 не случаев (специфичность 74,7%), правильно предсказав на 248 (+7,6%) больше пациентов, у которых развилось сердечно-сосудистое заболевание, по сравнению с установленной шкалой расчета абсолютного сердечно-сосудистого риска Systematic COronary Risk Evaluation. **Заключение.** Использование нейронных сетей с многослойным перцептроном, как одного из методов послыного построения алгоритма машинного обучения, является наиболее оптимальным вариантом для создания прогностической модели и в настоящее время дает наиболее достоверный результат.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, кардиоваскулярные заболевания, Python, нейронная сеть, Random Forest.

Для ссылки: Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., и др. Оценка предикторной возможности искусственно-интеллектуальных методов в прогнозировании кардиоваскулярных событий // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.54-61. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).54-61.

ASSESSMENT OF THE PREDICTIVE CAPABILITY OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS IN THE PREDICTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

NEVZOROVA VERA A., ORCID ID: 0000-0002-0117-0349, SCOPUS Author ID: 6603425593; D. Med. Sci., professor, director of the Institute of therapy and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, e-mail: nevzorova@inbox.ru (mailto:nevzorova@inbox.ru)

PLEKHOVA NATALIA G., ORCID ID: 0000-0002-8701-7213; SCOPUS Author ID: 6603245380; D. Bio. Sci., the Head of Central research laboratory of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, tel. 8(423)242-97-78, e-mail: pl_nat@hotmail.com (mailto:pl_nat@hotmail.com)

CHERNENKO IVAN N., ORCID ID: 0000-0001-5261-810X; D. Bio. Sci., the Head of Central research laboratory of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov ave., 2, tel. 8(423)242-97-78, e-mail: chernencrj2010@mail.ru (mailto:chernencrj2010@mail.ru)

PRISEKO LUDMILA G., ORCID ID: 0000-0002-3946-2064, postgraduate student (scientific specialty 3.1.18 «Internal Medicine»), teacher at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova ave., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: 89147237764; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (mailto: udmilka.95.95@yandex.ru)

MENOVSHCHIKOVA ANNA K., ORCID ID: 0000-0002-2375-6973; student of the 5th year of education of the Pacific State Medical University; Address: 2, Ostryakova ave., Vladivostok, Russian Federation 690002; Phone: 89243336797; e-mail: menovshhikovaan@mail.ru (mailto: menovshhikovaan@mail.ru)

Abstract. Introduction. Predicting the risk of cardiovascular diseases and adverse outcomes are a promising direction in medicine. Using machine learning methods to process large databases to identify new predictors and establish more complex and deeper interactions between them creates other predictive capabilities in a personalized approach to risk assessment. The new approach to improving forecasting is the ability to use artificial intelligence techniques by creating a combination of sophisticated mathematical models and algorithms under certain conditions of computational power and improved database quality. **Aim.** To estimate the accuracy and reliability of models based on machine learning for solving problems of cardiovascular disease risk prediction. **Materials and Methods.** Data from a one-stage anonymous survey of volunteers in Primorsky Krai were collected in a multicenter observational study «Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation». A total of 2 131 participants took part in the study. The main and additional predictors of cardiovascular diseases were selected for further analysis and inclusion in prediction models. Models were created and evaluated using statistical and neural network libraries of the Python programming language. The quality of the models was determined by calculating the total area under the receiver operating characteristic curve. **Results and discussion.** Compared to the established risk prediction algorithm by calculating the area under the receiver operating characteristic curve, machine-learning algorithms improved the prediction: random forest +1.7%, logistic regression +3.2%, neural networks +3.6%. The algorithm with the highest performance (neural networks) predicted 320 cases (sensitivity 70.2%) and 1217 non-cases (specificity 74.7%), correctly predicting 248 (+7.6%) more patients who developed cardiovascular disease compared to the established absolute cardiovascular risk calculation scale Systematic Coronary Risk Evaluation. **Conclusion.** The use of neural networks with multilayer perceptron, as one of the methods of layer-by-layer construction of machine learning algorithm, is the best option for creating a prognostic model and currently provides the most reliable results.

Key words: cardiovascular risk, cardiovascular disease, Python, neural network, Random Forest.

For reference: Nevzorova VA, Plekhova NG, Chernenko IN, et al. Assessment of the predictive capability of artificial intelligence methods in the prediction of cardiovascular events. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 54-61. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).54-61.

Введение. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) остаются в числе ведущих причин смертности населения. Наиболее доказанным подходом к увеличению продолжительности жизни и снижению смертности от КВЗ является разработка и внедрение научно обоснованных профилактических мероприятий с учетом традиционных и вновь разрабатываемых предикторов [1,2,3,4]. С другой стороны, мощное развитие современных технологий лабораторной диагностики, в том числе молекулярной, предлагает достаточно большое количество параметров для оценки состояния организма, интерпретация которых вызывает затруднения у врачей. С этой точки зрения методы машинного обучения (МО) могут быть полезны как средство определения прогностически значимых предикторов среди миллионов точек фенотипических данных. Большинство из этих переменных можно получить автоматически, в то время как клинические переменные требуют ручного сбора, что отнимает много времени и чревато ошибками [5]. В настоящее время прогнозирование событий является активно развивающимся направлением в эпидемиологии КВЗ, примером чего является Фрамингемское исследование и другие проспективные исследования [6]. Подобные эпидемиологические исследования в области создания прогностических моделей содержат сотни или тысячи переменных и позволяют охарактеризовать субклинические процессы заболевания. Практическое применение таких моделей обосновано выявлением ключевых факторов риска (ФР) развития КВЗ с целью своевременного применения профилактических мер (например,

отказ от курения, терапия статинами, контроль артериального давления) [7]. Используемые для этого прогностические шкалы основаны на данных, полученных в результате крупных популяционных исследований, с учетом набора жестко обозначенных ФР. В США для оценки риска КВЗ в первичной медицинской помощи чаще всего используется шкала Framingham Risk Score [8]. В Европе и России широкое применение нашла шкала Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), дополненная в 2021 году (SCORE-2 и SCORE2-Older Persons) [9]. Валидированные шкалы риска имеют ряд ограничений, обусловленных применяемым математическим аппаратом с использованием множественной регрессии, которая предполагает наличие или полное отсутствие связи между ограниченным числом ФР и исходами КВЗ. Попытки повысить прогностическую эффективность прогностических шкал заключаются в выделении экспертными сообществами дополнительных ФР, в частности сахарного диабета, ожирения, хронических неинфекционных воспалительных заболеваний, депрессии и так далее, которые могут повышать кардиоваскулярный риск (КР) без его точного значения [9,10]. С этой же целью, ориентируясь на данные национальной статистики смертности от КВЗ, используются разновидности шкалы SCORE для стран с различными фенотипами КР, разрабатываются национальные шкалы риска, сопоставимые с базой данных (БД) Framingham Heart Study [3,11]. Другим принципиальным подходом к улучшению прогнозирования рисков КВЗ является возможность использования методов искусственного интеллекта путем создания комбинации сложных

математических моделей и алгоритмов при наличии определенных условий вычислительной мощности и улучшения качества БД [12].

Использование методов МО при обработке больших БД для выявления новых предикторов и установления более сложных и глубоких взаимодействий между ними создает другие прогностические возможности в области персонализированного подхода к оценке КР. Однако в настоящее время эта проблема освещена лишь в нескольких исследованиях [13,14,15]. При изучении возможностей использования методов МО внимание исследователей привлекает разрешение и надежность использования того или иного метода для проведения аналитических расчетов и построения прогностических моделей [4].

Цель исследования. Оценить точность и надежность моделей на основе машинного обучения для решения задач прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Данные анонимного опроса добровольцев в Приморском крае были собраны в ходе проведения многоцентрового обсервационного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, (ЭССЕ-РФ)». В исследовании приняли участие 2 131 человек на основании полученного письменного информированного добровольного согласия. Этическое и исследовательское одобрение было получено от Этического комитета Тихоокеанского государственного медицинского университета (соглашение № 46 от 23.11.2014).

Данные добровольцев в возрасте от 24 до 65 лет на момент первого обследования включали восемь основных исходных переменных (пол, возраст, статус курения, систолическое артериальное давление (САД), общую фракцию холестерина (ОФХ), холестерин-липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и диабет), используемых в разработанной American College of Cardiology и American Heart Association (ACC/AHA) 10-летней модели прогнозирования риска [16]. Дополнительно были введены параметры рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ). Последний показатель рассчитывался общепринятым способом путем вычисления отношения массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Окружность талии (ОТ) измеряли на половине расстояния между нижним краем нижнего ребра и подвздошным гребнем тазобедренной кости на горизонтальном уровне. Значения окружности талии определялись в соответствии с кардио-метаболическим риском.

Для биохимического исследования образцы крови набирались в пробирки натощак от пациентов и в тот же день центрифугировались для отделения сыворотки, которая хранилась в замороженном виде (-80 градусов Цельсия) для последующего анализа. В качестве биохимических маркеров представляли интерес и анализировались следующие: гликемия, мочевая кислота; из липидного профиля ОФХ, ЛПВП и липопротеиды низкой (ЛПНП) плотно-

сти, триглицериды (ТГ); С-реактивный белок (СРБ) и натрийуретический пептид (PROBNP). Все переменные определялись колориметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора Mindray BS-200 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, Китай) и реагентов Alpha Diagnostics (San Antonio, США). Атерогенный индекс плазмы (Atherogenic index of plasma, AIP) и атерогенный коэффициент (Atherogenic coefficient, AC) рассчитывались как $\log(\text{triglycerides (TG)} / \text{high-density lipoproteins (HDL)})$ и non-HDL/HDL , соответственно.

Исследование ЭССЕ-РФ инициировано с 1 января 2014 года. Далее в течение 5 лет проводилось динамическое наблюдение за исследуемой когортой жителей Приморского края, промежуточные результаты представлены в публикации [17]. В наблюдаемую группу не вошли лица, имевшие в анамнезе наследственные дислипидемии, а также респонденты с фоновой фармакотерапией гиплипидемическими препаратами.

В дополнение к восьми основным переменным риска развития КВЗ, которые указаны выше и рекомендованные ACC/AHA 2013 [16], алгоритмы МО включают показатели, которые потенциально могут быть связаны с КВЗ. Эти показатели были выбраны на основе литературных данных, которые указывают на их потенциал в качестве предикторов риска развития КВЗ [14-20]. Для общего подхода к работе с недостающими значениями в МО использовалась медианная интерполяция [21]. Была также выдвинута гипотеза, что отсутствующие значения некоторых клинических переменных (например, ИМТ и результаты лабораторных исследований) могут свидетельствовать о том, что некоторые пациенты считают их менее значимыми, учитывая неполную регистрацию нормальных значений ИМТ в медицинских картах первичной медико-санитарной помощи. В общей сложности 26 переменных были проанализированы в моделях МО до базового уровня (за исключением фиктивных переменных для отсутствующих значений) (Таблица 1).

Чтобы сравнить алгоритмы МО риска, исследуемая популяция была разделена в наборе данных на «обучающую» когорту, в которой были получены алгоритмы риска КР, и «валидационную» когорту, в которой алгоритмы были применены и протестированы. Сформированы 2 выборки путем использования функции рандомизации: обучающая (80% участников) и тестовая (20% участников) для оценки эффективности прогноза, в которую вошли данные пациентов с установленным диагнозом КВЗ. Гиперпараметры моделей определялись с помощью сеточного поиска. Для создания алгоритмов МО использовался язык высокого уровня Python 3.9.2 (Python Software Foundation License) с привлечением библиотеки Scikit-learn, представляющей собой набор инструментов для анализа данных. Использовались четыре широко распространенных класса алгоритмов МО: логистическая регрессия [22], случайный лес [23,24] и нейронные сети (НС) [25,26]. Замена отсутствующих данных оценочным значением - импутация для всех моделей осуществ-

Переменные, включенные в алгоритмы МО

Variables included in machine learning algorithms

n	Переменные	Характеристика
1	Пол	мужчина 0, женщина 1
2	Возраст	лет
3	Семейный анамнез КВЗ < 60 лет	нет 0, есть 1
4	Курение	нет 0, есть 1
5	Этническая принадлежность	европейцы 0, корейцы/восточные азиаты 1
6	Диабет	нет 0, есть 1
7	Артериальная гипертензия (АГ)	нет 0, есть 1
8	Гипоальфахолестеринемия	нет 0, есть 1
9	САД	Мм рт. ст.
10	ИМТ	кг/м ²
11	ОТ	мм
12	Частота сердечных сокращений	ударов в 1 минуту
13	Глюкоза	ммоль/л
14	ОФХ	ммоль/л
15	Аполипопротеин А (АpoA-I)	мкмоль/л
16	Аполипопротеин В	мкмоль/л
17	ТГ	ммоль/л
18	ЛПНП	ммоль/л
19	ЛПВП	ммоль/л
20	Креатинин сыворотки	мкмоль/л
21	СРБ	мкмоль/л
22	Инсулин	мкЕД/мл
23	Мочевая кислота	мкмоль/л
24	Фибриноген	г/л
25	Креатинин	мкмоль/л
26	PROBNP	нг/мл

влялась с помощью алгоритма missForest. В качестве базовой модели (БМ) для сравнения выбрана модель шкалы SCORE.

Была представлена описательная характеристика показателей исследуемой популяции, включая количество (%) и среднее значение (SD) для категориальных и непрерывных переменных, соответственно. Точность алгоритмов прогнозирования МО, которые разрабатывались на основе обучающей выборки, оценивалась с помощью 10-кратной стратифицированной кросс-валидации с использованием меры общей площади под кривой операционной характеристики приемника (area under the curve - receiver operating characteristic curve (AUC-ROC)). Кроме того, используя пороговые значения, соответствующие 10-летнему риску КВЗ >7,5%, как рекомендовано АСС/АНА [2], для сравнения наблюдаемых и ожидаемых прогнозов был использован анализ бинарной классификации случаев и несчастных случаев при валидации когорт. Этот процесс обеспечил чувствительность, специфичность, положительную предсказательную ценность и отрицательную пред-

сказательную ценность. Статистический анализ, оценивающий эффективность алгоритма, проводился с использованием STATA13MP4 (разработчик StataCorp LLC, США).

Протокол исследования был одобрен независимым Междисциплинарным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 17.01.2022 г.).

Результаты и их обсуждение. Всего в БД на начальном уровне (1 января 2014 года) было 2 500 добровольцев, которые соответствовали критериям отбора. После исключения 369 пациентов с ошибками кодирования (то есть нечисловые записи для САД, ОФХ) и чрезвычайно отдаленных наблюдений (> 5 SD от среднего значения), когорты анализа состояла из 2131 добровольца. Затем когорты была случайным образом разделена на выборку из 1 440 добровольцев (80%) для создания алгоритма МО, а оставшая-

Заболевания, согласно МКБ-10, выявленные среди исследуемых в зависимости от наличия АГ

ICD-10 diseases detected among subjects depending on the presence of AH

Заболевание, согласно МКБ-10	Частота случаев среди лиц без АГ	Частота случаев среди лиц с АГ
Стенокардия	-	51,06%
Нарушения ритма (фибрилляция и трепетание предсердий)	14,44%	11,06%
Инфаркт миокарда в прошлом	9,09%	5,53%
Неуточненный инсульт с АГ	-	6,81%

ся выборка составила 360 добровольцев для его тестирования.

На момент инициации исследования возраст участников составил в среднем 45,75 (11,7) лет, доля лиц мужского пола - 41%. В течение наблюдения (5-95-й перцентили: 3,44,7 лет) КВЗ выявлены среди 422 исследуемых в возрасте 60,2±5,6 лет у мужчин и 61,1±4,8 лет у женщин. У лиц без артериальной гипертензии (АГ) (n=1398) КВЗ имели место у 13,38% (n=187) обследуемых, тогда как среди лиц с АГ (n=733) - у 32,06% (n=235). Согласно кодам «Международной статистической классификации болезней» (МКБ-10), в исследуемой популяции зафиксировано наличие следующих нозологий, которые указаны в таблице 2.

При этом абсолютный риск фатальных событий в группе пациентов с гипертензией составил 0,037, что значительно превышало показатель для лиц без гипертензии (0,017, p<0,05) при относительном значении равном 2,146.

Переменные, составляющие входные данные для моделей МО, были обучены на когорте из 1 440 пациентов с 244 случаями КВЗ (35,1%), развившимися в течение 5-летнего периода наблюдения. В качестве первого шага для оценки значимости переменной в обучающем наборе данных мы использовали обучение сгенерированного случайного леса. Для каждого элемента в процессе построения модели обучающей выборки для МО рассчитывалась ошибка на невыбранных выборках (out-of-bag error), значение которой затем усреднялось, применяясь ко всему случайному лесу. Вторым шагом заключался в оценке важности отображения параметра после обучения, для чего их значения смешивались и, опять же, вычислялась out-of-bag error. Важность

параметра оценивалась путем усреднения по всем деревьям разницы в показателях ошибки out-of-bag до и после смешивания значений. При этом нормальность величины таких ошибок рассчитывалась по стандартному отклонению. Использование приведенного выше метода перестановок позволяет оценить снижение значимости каждой переменной после пермутации этой переменной для каждого дерева решений.

НС – представляет собой модель, построенную по образу и подобию биологических сетей, где каждый нейрон выполняет математические задачи. С помощью библиотеки MO, написанной на языке программирования Python, анализировались данные. В нашей работе мы использовали модель многослойного перцептрона - простейшего вида НС. В такой модели входной сигнал распространяется от слоя к слою в прямом направлении. Сам многослойный перцептрон состоял из трех основных элементов: входного слоя, включающего множество нейронов (20 переменных), нескольких слоев скрытых вычислительных нейронов и одного выходного слоя (наличие установленного КВЗ). Обучение и оптимизация НС проводились в соответствии с алгоритмом адаптивной оценки момента Adam, за 1000 эпох, объем одновременно поступающих данных составлял 20 единиц. Наибольший вклад в реализацию модели вносят следующие переменные: возраст, ОТ, ИМТ, глюкоза, частота сердечных сокращений. Такие параметры, как ЛПНП, аполипопротеин В, ОФХ и другие, имели наименьшее значение в реализации модели.

Для оценки уровня точности методов построения прогностических моделей (деревьев решений, множественной линейной регрессии и НС) исполь-

Качество прогнозирования рассматриваемых моделей

Prediction quality of the models under consideration

Модель	AUC-ROC	Изменение в процентах
SCORE	0.724	БМ
Нейронная сеть	0.789	8.98
Линейная регрессия	0.779	7.60
Random Forest	0.759	4.83

зовался AUC-ROC, рекомендованный для оценки качества моделей на несбалансированных данных. ROC — это линия от (0,0) до (1,1) в координатах отношения доли истинно положительных показателей к доле ложно положительных. Чем выше AUC-ROC, тем лучше классификатор. Модель риска SCORE служила основой для сравнения (AUC 0,728, 95% доверительный интервал (ДИ) $0,723 \pm 0,735$). Точность прогнозирования в зависимости от дискриминации (с-статистика AUC) представлена в таблице 3 для всех моделей. Достаточно высокие значения ROC-индекса AUC - 0,789 с отношением к БМ SCORE 8,98 свидетельствуют о наибольшей пригодности НС для прогнозирования выбранных диагнозов КВЗ.

БМ SCORE правильно предсказала 1316 случаев из 2100 общих случаев, в результате чего чувствительность составила 62,7%. Алгоритм случайного леса привел к увеличению сети на 191 случай КР по сравнению с БМ, что привело к увеличению чувствительности до 65,3%. НС работали лучше всего для повышения точности прогнозирования, что показало увеличение КР до 1564 случаев (чувствительность 74,5%) правильно предсказанных случаев, соответственно.

Модель Random forest заключается в использовании ансамбля элементов, каждый из которых в единичном исполнении дает очень низкое качество классификации, но при учете их большого количества результат становится достоверным [23,24]. Таким образом, использование ансамбля деревьев решений на основе обучающей выборки позволяет, с учетом источников случайности, уменьшить значение дисперсии в модели, так как по отдельности каждое дерево решений демонстрирует высокий уровень дисперсии и ошибок [25,26]. Объединение различных деревьев решений делает эту модель одной из наиболее точных и часто используемых для решения задач классификации и регрессии. Для определения относительной прогностической значимости переменных мы использовали подход «после факта», чтобы ранжировать их вклад в конечный результат, выдаваемый прогностической моделью. Преимуществом множественной линейной регрессии, по сравнению с простой, является использование в модели нескольких входных переменных, что позволяет увеличить долю объясненной дисперсии выходной переменной, а вместо прямой используется гиперплоскость [27]. Эта модель чаще всего используется в медицине из-за простоты использования и хорошей точности. При добавлении в модель каждой новой переменной коэффициент детерминации увеличивается, и, чтобы исключить мультиколлинеарность, выбранная нами модель с использованием минимального набора независимых переменных объясняет наибольшую долю дисперсии зависимой переменной. Для этого мы использовали метод наименьших квадратов с минимизацией суммы квадратов разницы между зависимой переменной и ее значениями, предсказанными линейной функцией. Таким образом, используя метод наименьших квадратов, из

первоначального набора переменных (26 показателей) были удалены показатели с наименьшей значимостью и оставлены показатели с наибольшей значимостью для прогноза (15 показателей).

На основе последних параметров была построена регрессионная модель прогноза для расчета риска развития КВЗ. При построении НС мы использовали модель многослойного перцептрона, в которой входной сигнал распространяется от слоя к слою в прямом направлении. Именно такая структура позволяет НС хорошо справляться с решением не только линейных, но и нелинейных задач [28]. В серии предварительных вычислительных экспериментов с использованием построения прогностических моделей (деревья решений, множественная линейная регрессия и НС) наилучший результат показала модель многослойного перцептрона, которая представляет собой модель последнего построения алгоритма МО. Полученные показатели с помощью AUC-ROC свидетельствовали о высоком уровне прогнозирования КВЗ с помощью методов МО. В то же время модель деревьев решений оказалась предпочтительной для применения решения задачи определения значимости ФР в развитии заболевания. Преимуществом разработанной модели является одномоментное рассмотрение целого набора данных: лабораторных маркеров, совокупности признаков, таких как возраст, ОТ, ИМТ. Кроме того, представленный аналитический алгоритм способен обрабатывать большой объем данных, полученных в результате многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ» в Приморском крае. Фокусировка на конкретных КВЗ в сочетании с данными первичного обследования условно здоровых лиц, которым еще не поставлен диагноз, позволит повысить точность прогнозирования риска развития заболевания. Для повышения качества моделей необходима дополнительная разработка различных методов предварительной обработки медицинских данных.

По сравнению с установленным алгоритмом прогнозирования риска (AUC 0,728, 95% ДИ $0,723 \pm 0,735$), машинно-обучающиеся алгоритмы улучшили прогноз: случайный лес +1,7% (AUC 0,745, 95% ДИ $0,739 \pm 0,750$), логистическая регрессия +3,2% (AUC 0,760, 95% ДИ $0,755 \pm 0,766$), НС +3,6% (AUC 0,764, 95% ДИ $0,759 \pm 0,769$). Алгоритм с наивысшими показателями (НС) предсказал 320 случаев (чувствительность 70,2%) и 1217 несчастных случаев (специфичность 74,7%), правильно предсказав на 248 (+7,6%) больше пациентов, у которых развилось сердечно-сосудистое заболевание, по сравнению с установленным алгоритмом SCORE.

Использование в исследовании трех алгоритмов МО показало различия в степени важности ФР в зависимости от метода моделирования. Модель на основе деревьев решений показала превосходство в важности предикторов некоторых факторов, а нейросетевая модель превосходила по эффективности случайные леса. НС имеют категориальные переменные с возможностью анализировать состояние здоровья, связанное с КР, группируя

пациентов с похожими характеристиками в каждой группе. Это может помочь в дальнейшем изучении различных прогностических ФР и разработке в будущем новых подходов к прогнозированию риска и алгоритма развития КВЗ. Наконец, важность отсутствующих значений или отсутствия ответов часто не оценивается с помощью традиционных инструментов для прогнозирования риска КВЗ [16,28]. В то время как наше исследование демонстрирует, что отсутствующие значения, в частности, рутинные биометрические переменные, такие как ИМТ, являются независимыми предикторами КР.

Заключение. Использование НС с многослойным перцептроном, как одного из методов послонного построения алгоритма МО, является наиболее оптимальным для создания прогностической модели и в настоящее время дает наиболее надежный результат. Значительное повышение надежности моделей на основе МО связано с тем, что в них используется большее количество предикторов, чем при расчете по шкале SCORE. Использование набора персональных данных, полученных в результате опроса, клинических и лабораторных исследований, для МО при прогнозировании заболеваний позволяет целенаправленно создавать индивидуальные терапевтические рекомендации.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Работа является частью государственного задания Минздрава РФ 222040500008-5 «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц различных этнических групп».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald Ae, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003; 24 (11): 987–1003. DOI:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56 (25): 50–103. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.001
3. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study *British Medical Journal*. 2007. 335 (7611): 136. DOI:10.1136/bmj.39261.471806.55
4. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (26): 2683–2693. DOI:10.1056/NEJMoa035622
5. Rios R, Miller RJH, Hu LH, et al. Determining a minimum set of variables for machine learning cardiovascular event prediction: results from REFINE SPECT registry. *Cardiovascular Research*. Advance online publication. 2022. 118 (9): 2152–2164. DOI:10.1093/cvr/cvab236
6. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010; 121 (15): 1768–1777. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166
7. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *European Heart Journal*. 2017. 38 (23): 1805–1814. DOI:10.1093/eurheartj/ehw302
8. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117 (6): 743–753. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
9. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *European Heart Journal*. 2017; 38 (29): 2259–2263. DOI:10.1093/eurheartj/ehw568
10. Каблуков Д.А., Крукович Е.В., Плехова Н.Г. и др. Персонифицированный подход к оценке и коррекции факторов риска неинфекционной заболеваемости. *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2019. – No3. – С. 52–56. [Kablukov DA, Krukovich EV, Plekhova NG, et al. Personificirovannyj podhod k ocenke i korrekcii faktorov riska neinfekcionnoj zaboлеваemosti [Personified approach to assessment and correction of risk factors of non-communicable diseases]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2019; 3: 52–56. (In Russ.)). DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.52-56
11. Woodward M, Brindle M, Tunstall-Pedoe H, et al. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007; 93 (2): 172–176. DOI:10.1136/hrt.2006.108167
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016; 37 (29): 2315–2381. DOI:10.17863/CAM.17
13. Ahmad T, Lund LH, Rao P, et al. Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(8): e008081. DOI:10.1161/JAHA.117.008081
14. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular event prediction by machine learning: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017; 121 (9): 1092–1101. DOI:10.1161/circresaha.117.311312
15. Weng SF, Reips J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine

- clinical data? PLoS One. 2017; 12 (4): e0174944. DOI:10.1371/journal.pone.0174944
16. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): 49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
 17. Plekhova NG, Nevzorova VA, Brodskay TA, et al. Association of Cardiovascular Events and Blood Pressure and Serum Lipoprotein Indicators Based on Functional Data Analysis as a Personalized Approach to the Diagnosis. *Software Engineering Perspectives in Intelligent Systems and Computing*. 2020; 1295: 278–293. DOI: 10.1007/978-3-030-63319-6_24
 18. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (14): 1310–1320. DOI:10.1056/NEJMoa1107477
 19. Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (2): 143–151. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.2133
 20. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997; 28 (3): 557–563. DOI: doi: 10.1161/01.str.28.3.557
 21. Batista GE, Monard MC. An analysis of four missing data treatment methods for supervised learning. *Applied Artificial Intelligence*. 2003; 17 (5-6): 519–533. DOI:10.1080/713827181
 22. Hosmer DW, Lemeshow JrS, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. Wiley; 3rd edition; 2013; 528 p.
 23. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001; 45(1): 5–32. DOI:10.1023/A:1010933404324
 24. Rigatti SJ. Random Forest. *Journal of insurance medicine*. 2017; 47 (1): 31–39. DOI:10.17849/inm-47-01-31-39.1
 25. Hagan MT, Demuth HB, Beale MH, De Jesus O. *Neural Network Design*; 2nd edition. Martin Hagan; 2014; 800 p.
 26. Uddin S, Khan A, Hossain, ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC medical informatics and decision making*. 2019; 19 (1): 281. DOI:10.1186/s12911-019-1004-8
 27. Zahid FM, Heumann C. Multiple imputation with sequential penalized regression. *Statistical methods in medical research*. 2019; 28 (5): 1311–1327. DOI:10.1177/0962280218755574
 28. Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén VF, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. *International journal of clinical practice*. 2019; 73 (10): e13389. DOI:10.1111/ijcp.13389

ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХОБЛ

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414040, Россия, Астрахань, ул. Победы, 54-170, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru
ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582; докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: admed@yandex.ru

Реферат. Введение. Оксидативный стресс является патогенетическим звеном развития многих заболеваний, в том числе патологии дыхательной системы и сердечно-сосудистых событий. Коморбидность – актуальная проблема современной медицины. Одним из часто встречающихся сочетаний является инфаркт миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Интересны особенности изменения перекисидации белков и липидов, а также состояние антиоксидантной защиты у коморбидных больных. **Цель:** изучить процессы перекисидного окисления белков и липидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Материал и методы:** Обследовано 195 больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Группы сравнения были представлены 130 больными инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни легких и 104 больными хронической обструктивной болезнью легких. В группу контроля вошло 110 соматически здоровых лиц. В качестве маркера перекисидации липидов оценивался уровень малонового диальдегида, в качестве маркера свободнорадикального окисления белков – уровень продуктов глубокого окисления белков. Антиоксидантная защита оценивалась при помощи плазменного уровня общей супероксиддисмутазы. Для оценки неферментативных компонентов антиоксидантной защиты методом спектроскопии определялся общий антиоксидантный статус сыворотки. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты и их обсуждение.** У больных с хронической обструктивной болезнью легких уровни маркеров окисления белков и липидов были более высокими, чем при инфаркте миокарда. Самый высокий уровень отмечен у коморбидных больных. Уровни антиоксидантов были снижены во всех группах по сравнению с контролем. У больных с монозологиями при инфаркте миокарда отмечен более низкий уровень антиоксидантов по сравнению с больными хронической обструктивной болезнью легких. Самые низкие значения наблюдались в группе коморбидных больных. **Выводы:** Хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается более выраженной активизацией процессов перекисидного окисления липидов и белков, однако сопровождается включением адаптационных механизмов, чего не наблюдается при острой коронарной патологии. Наибольшая выраженность оксидативного стресса характерна для коморбидных больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, оксидативный стресс, перекисидное окисление белков и липидов.

Для ссылки: Прокофьева Т.В., Полунина О.С. Выраженность оксидативного стресса у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.62-67.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).62-67.

OXIDATIVE STRESS SEVERITY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND COPD

PROKOFYEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; C. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 54-170 Pobedy St., 414040, Russia, Astrakhan, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

POLUNINA OLGA S., ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, D. Med. Sci., Professor, Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: admed@yandex.ru

Abstract. Introduction. Oxidative stress is a pathogenetic link in the development of many diseases, including pathology of the respiratory system and cardiovascular events. Comorbidity is a topical problem of modern medicine. One of the frequent combinations is myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. The peculiarities of changes in protein and lipid peroxidation, as well as the state of antioxidant protection in comorbid patients are of interest. **Aim.** To study protein and lipid peroxidation processes in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. **Material and Methods:** 195 patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease were examined. Comparison groups were represented by 130 patients with myocardial infarction without chronic obstructive pulmonary disease and 104 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The control group included 110 somatically healthy individuals. The level of malondialdehyde was assessed as a marker of lipid peroxidation, the level of deep protein oxidation products was assessed as a marker of free radical oxidation of proteins. Antioxidant protection was assessed using plasma level of total superoxide dismutase. To evaluate non-enzymatic components of antioxidant protection, total serum antioxidant status was determined by spectroscopy. The data were statistically processed using the SPSS 26.0 software package. **Results and discussion.** In patients with chronic obstructive pulmonary disease the levels of protein and lipid oxidation markers were higher than in myocardial infarction. The highest levels were noted in comorbid patients. Antioxidant levels were decreased in all groups compared to controls. Patients with monosomatic myocardial infarction had lower levels of antioxidants compared with patients with chronic obstructive pulmonary disease. The lowest values were observed in the group of comorbid patients. **Conclusion.** Chronic obstructive pulmonary disease is accompanied by a more pronounced activation of lipid and protein peroxidation processes, but accompanied by

activation of adaptive mechanisms, which is not observed in acute coronary pathology. The greatest severity of oxidative stress is characteristic of comorbid patients.

Key words: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, oxidative stress, protein and lipid peroxidation.

For reference: Prokofyeva TV, Polunina OS. Oxidative stress severity in patients with myocardial infarction and COPD. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 62-67. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).62-67.

Введение. Роль свободнорадикального окисления в организме многообразна. В физиологических условиях активные формы кислорода, образуемые под влиянием прооксидантов, выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции: участвуют в образовании ферментов, работе иммунной системы, экспрессии генов, клеточной репродукции и т.д. При избыточном воздействии прооксидантов или недостаточной антиоксидантной защите происходит разбалансировка процессов перекисидации белков и липидов и антиоксидантной защиты, то есть оксидативный стресс. Через повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран оксидативный стресс приводит к развитию различных патологических состояний. В настоящее время насчитывается более 200 болезней, при которых установлено участие механизмов свободнорадикального окисления [1].

Одной из наиболее уязвимых систем относительно перекисного повреждения является система дыхания. Это связано с непосредственным контактом респираторного тракта с кислородом, высоким содержанием в дыхательных путях прооксидантов экзогенного происхождения, избытком клеточных элементов, продуцирующих активные формы кислорода, а также ненасыщенных жирных кислот, являющихся субстратом перекисного окисления липидов [2].

Интенсификация свободно-радикальных процессов является также патогенетическим звеном развития сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что при ишемии происходит нарушение процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказывающие токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции. Наряду с гиперпродукцией активных форм кислорода при сердечно-сосудистой патологии происходит необратимое ингибирование активности антиоксидантных ферментов в ишемизированной ткани. Процессы перекисного окисления при этом приобретают неконтролируемый характер, вызывают прогрессирующее повреждение и последующую гибель кардиомиоцитов [3, 4].

Коморбидность во всех ее аспектах является чрезвычайно актуальной проблемой медицины на сегодняшний день [5]. Особенно тревожно наличие кардиореспираторной коморбидности, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и инфаркта миокарда (ИМ) [6-8]. Оба этих заболевания затрагивают жизненно важные системы и оказывают взаимонегативное влияние [9-11].

На сегодняшний день перекисное окисление хорошо изучено при острой коронарной патологии [12-14] и при ХОБЛ [15, 16], однако работы по изучению перекисидации белков и липидов у коморбидных больных с ИМ на фоне ХОБЛ немногочисленны. Нам представлялось интересным оценить уровень оксидативного стресса именно в группе коморбидных больных.

Цель исследования. Изучить процессы перекисного окисления белков и липидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы. В условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани (2016-2019 гг.) нами было обследовано 325 больных ИМ. Из них у 195 человек ИМ развился на фоне ХОБЛ, у 130 – имел место ИМ без ХОБЛ, они составили группу сравнения. Диагностика и лечение инфаркта осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями [17]. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ медиана возраста составила 56,0 [52,0; 60,0] лет, мужчин было 189, женщин – 6. Медиана возраста больных ИМ без ХОБЛ составила 56,0 [50,0; 62,0] лет, мужчин было 89, женщин - 41.

Вторую группу сравнения составили больные ХОБЛ вне обострения, находящиеся под наблюдением пульмонологов в амбулаторных условиях. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями [18]. 68 (34,9%) больных ИМ на фоне ХОБЛ имели II, 88 (45,1%) – III, 39 (20,0%) – IV степень бронхообструкции. Стаж курения составил 35 [30; 40] лет, индекс курения – 18,85 [16,0; 22,7] пачка/лет. Группа контроля, сопоставимая по гендерно-возрастным характеристикам, была представлена соматически здоровыми добровольцами, проходящими диспансеризацию в поликлиниках города.

Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: ИМ I типа, ранняя госпитализация (не позже 2 часов от момента ангинозного приступа). Критериями исключения из исследования стали: возраст старше 65 лет, наличие соматической патологии, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания), нежелание соблюдать комплайнс.

Помимо стандартных общеклинических исследований, определялись маркеры оксидативного стресса при помощи иммуно-флуоресцентного анализа (на анализаторе иммуноферментных ре-

акций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон»). В качестве показателя перекисидации липидов оценивался уровень малонового диальдегида (МДА) (набор TBARS (TCA Method) Assay Kit, производства «Cayman Chemical Company», США). В качестве характеристики свободнорадикального окисления белков изучен уровень глубокого окисления белков (Advanced Oxidation Protein Product, AOPP) (с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Immundiagnostik», Германия). В качестве маркера антиоксидантной защиты исследовали плазменный уровень общей ферментативной активности супероксиддисмутазы (СОД) (с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Cayman Chemical Company», США). Для оценки состояния антиоксидантной защиты методом спектроскопии определялся общий антиоксидантный статус сыворотки (АОС).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS 26.0. В связи с непараметрическим распределением полученных данных, описательная статистика представлена медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1; Q3). Для сравнения данных в нескольких независимых группах применялся критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При множественном сравнении показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты методом Краскела-Уоллиса получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Уровень МДА у больных ИМ без ХОБЛ составил 4,72 [4,38; 5,66] мкмоль/мл, у больных ХОБЛ – 4,2 [4,02; 6,88] мкмоль/мл, что было сопоставимо между собой ($p = 1,0$), но статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, где его значение составило 2,26 [1,21; 4,2] мкмоль/мл (рисунок 1).

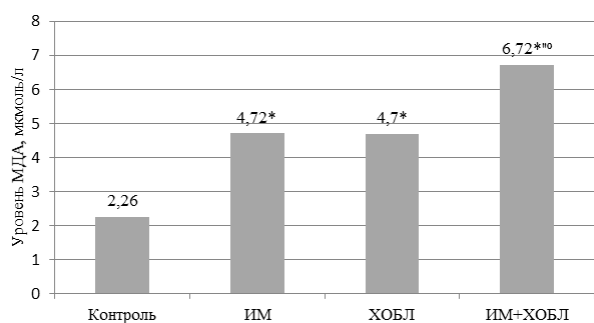


Рис. 1. Уровень МДА (мкмоль/л) у больных обследуемых групп (n=539)

Fig 1. MDA levels ($\mu\text{mol/L}$) in patients of the groups examined (n=539)

Примечание: * – различия с группой контроля статистически значимы; « – различия с группой больных ИМ без ХОБЛ статистически значимы; ° – различия с группой больных ХОБЛ статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are statistically significant; « – differences with the group of MI patients without COPD are statistically significant; ° – differences with the group of COPD patients are statistically significant ($p < 0,05$)

Наиболее высокие значения МДА определялись у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 6,72 [4,63; 9,55] мкмоль/мл. Это статистически значимо ($p < 0,001$) превышало значения в группе контроля, среди больных ИМ без ХОБЛ и среди больных ХОБЛ.

Аналогичная тенденция отмечалась и в уровнях АОРР (рисунок 2).

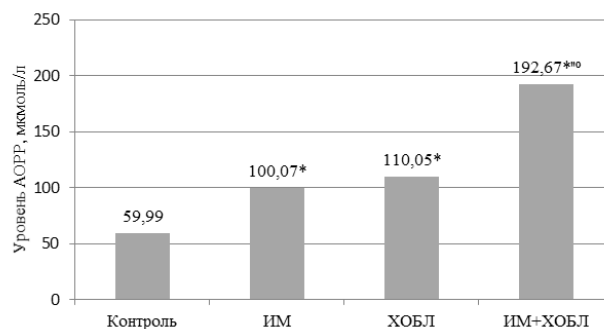


Рис. 2. Уровень АОРР (мкмоль/л) у больных обследуемых групп (n=539)

Fig 2. AOPP levels ($\mu\text{mol/L}$) in patients of the groups examined (n=539)

Примечание: * – различия с группой контроля статистически значимы; « – различия с группой больных ИМ без ХОБЛ статистически значимы; ° – различия с группой больных ХОБЛ статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are statistically significant; « – differences with the group of MI patients without COPD are statistically significant; ° – differences with the group of COPD patients are statistically significant ($p < 0,05$)

Значения АОРР у больных ИМ без ХОБЛ и у больных ХОБЛ составили 100,07 [81,57; 274,45] мкмоль/л и 110,05 [72,08; 192,69] мкмоль/л соответственно, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля – 59,99 [16,52; 153,57] мкмоль/л, при этом между собой значения АОРР были сопоставимы между собой ($p = 0,449$). Медиана АОРР в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ составила 192,67 [96,55; 315,48] мкмоль/л, статистически значимо превышая значение соответствующего показателя во всех сравниваемых группах ($p < 0,001$).

Медиана уровня общей СОД в группе контроля составила 0,15 [0,073; 0,196] у.е./мл (рисунок 3).

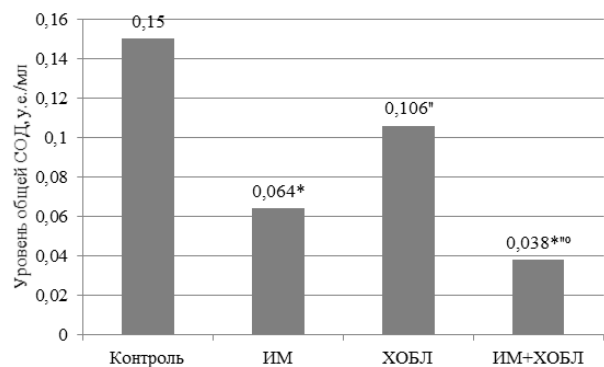


Рис. 3. Уровень общей СОД (у.е./мл) у больных обследуемых групп (n=539)

Fig 3. Total SOD levels (u.u./ml) in patients of the groups examined (n=539)

Примечание: * – различия с группой контроля статистически значимы; « – различия с группой больных ИМ без ХОБЛ статистически значимы; ° – различия с группой больных ХОБЛ статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are statistically significant; « – differences with the group of MI patients without COPD are statistically significant; ° – differences with the group of COPD patients are statistically significant ($p < 0,05$)

У больных ИМ без ХОБЛ значение СОД было 0,064 [0,038; 0,074] у.е./мл, у больных ХОБЛ – 0,106 [0,06; 0,152] у.е./мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$ и $p = 0,05$ соответственно) ниже значений в контрольной группе – 0,15 [0,073; 0,196] у.е./мл. При этом в группе больных ИМ без ХОБЛ значение СОД было статистически значимо ($p = 0,012$) более низким по сравнению со значениями в группе больных ХОБЛ. Минимальные значения СОД определялись в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ – 0,038 [0,018; 0,074] у.е./мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с контрольной группой, больными ИМ без ХОБЛ и больными ХОБЛ.

Медиана ОАС в группе контроля составила 2,03 [1,76; 2,55] ммоль/л (рисунок 4).

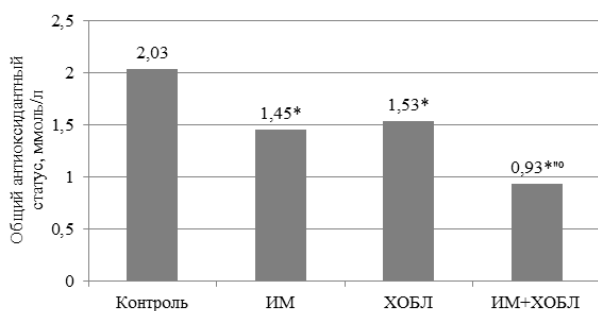


Рис. 4. Общий антиоксидантный статус (моль/л) у больных обследуемых групп ($n = 539$)

Fig 4. Total antioxidant status (mol/L) in patients of the examined groups ($n = 539$)

Примечание: * – различия с группой контроля статистически значимы; « – различия с группой больных ИМ без ХОБЛ статистически значимы; ° – различия с группой больных ХОБЛ статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences with the control group are statistically significant; « – differences with the group of MI patients without COPD are statistically significant; ° – differences with the group of COPD patients are statistically significant ($p < 0,05$)

У больных ИМ без ХОБЛ значение данного показателя было 1,45 [0,84; 2,23] ммоль/л, у больных ХОБЛ – 1,53 [1,14; 2,61] ммоль/л. Это было статистически значимо ($p < 0,001$ и $p = 0,01$) ниже значений в группе контроля и сопоставимо между собой ($p = 0,131$). Медиана ОАС у больных ИМ на фоне ХОБЛ составила 0,93 [0,48; 1,53] ммоль/л, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению со значениями во всех сравниваемых группах.

Обсуждение. Таким образом, в целом, уровни продуктов перекисного окисления липидов и белков во всех обследованных группах были выше по

сравнению контролем. Вероятно, это связано с тем, что в патогенезе обоих заболеваний имеют место факторы – триггеры оксидативного стресса. Прежде всего, это гипоксия. При ХОБЛ она имеет респираторный характер и обусловлена нарушением газообмена на уровне респираторного тракта. При острой коронарной патологии гипоксия связана с несостоятельностью насосной функции сердца.

Помимо гипоксии у подавляющего большинства больных ХОБЛ имеется фактор курения, а сигаретный дым провоцирует оксидативный стресс. Кроме этого, ХОБЛ является воспалительным процессом, а воспаление, как известно, также сопровождается увеличением прооксидантного потенциала. Наличие, в дополнение к гипоксии, более выраженного воспалительного процесса при ХОБЛ, объясняет, на наш взгляд, тенденцию к более высокому уровню продуктов перекисного окисления в группе больных ХОБЛ и у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Уровни маркеров антиоксидантной защиты, напротив, были снижены во всех группах обследованных по сравнению с контролем. При этом у больных ИМ без ХОБЛ уровни продуктов антиоксидантной защиты были ниже, чем у больных ХОБЛ. При сравнении больных с ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ более низкие значения отмечались у больных ИМ. Полученные данные могут быть связаны с различиями в течении острого и хронического процессов. При последнем включаются процессы адаптации, что приводит к увеличению и поддержанию повышенного уровня продуктов антиоксидантной защиты. Можно предположить, что ХОБЛ характеризуется более высоким уровнем окислительного стресса за счет более выраженной системной гипоксии, однако включение адаптационных механизмов за счет того, что патология является хронической, приводит к тому, что уровни про- и антиоксидантов сопоставимы между собой. При ИМ, с учетом остроты процесса, компенсаторные механизмы не успевают адекватно включиться, о чем свидетельствует выраженное снижение маркеров антиоксидантной защиты.

Наиболее выраженный дисбаланс про- и антиоксидантов отмечалась в группе коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Заключение. У больных инфарктом миокарда и хронической обструктивной болезнью легких в качестве монозоологий уровень продуктов перекисного окисления белков и липидов повышен, а маркеров антиоксидантной защиты – снижен. Самый высокий уровень прооксидантов отмечен при хронической обструктивной болезни легких, наиболее низкий уровень антиоксидантов – при инфаркте миокарда. Вероятно, это связано с тем, что хроническое течение хронической обструктивной болезни легких сопровождается включением адаптационных механизмов, чего не наблюдается при острой коронарной патологии. Наибольшая выраженность оксидативного стресса наблюдалась в группе коморбидных больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Полученные данные о выраженности оксидативного стресса могут учитываться при ведении больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких, разработке реабилитационных программ и использоваться при создании прогностических алгоритмов в отношении данных пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цветикова Л.Н., Черных Ю.Н., Лобеева Н.В., Хатилов С.Р. Интерлейкин-6, показатели оксидативного стресса и характеристика когнитивных процессов при гипоксии // Успехи современного естествознания. – 2015. – №9. – С.253-255. [Cvetikova LN, Chernyh YuN, Lobeeva NV, Hatipov SR. Interleukin-6, pokazateli oksidativnogo stressa i harakteristika kognitivnyh processov pri gipoksii [Interleukin-6, oxidative stress and cognitive performance in hypoxia]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Modern Natural Science]. 2015; 9: 253-255. (In Russ.)]. <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35571> (дата обращения: 05.12.2022)
2. Шолкова М.В., Доценко Э.А., Бураков И.И. и др. Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 59, вып. 1. – С.20-24. [Sholkova MV, Docenko EA, Burakov II i dr. Pleiotropnye efekty atorvastatina u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkih: vliyanie na pokazateli oksidativnogo stressa [Pleiotropic effects of atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease: impact on oxidative stress parameters]. Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of Health and Environment]. 2019; 59 (1): 20-24. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/pleiotropnye-effekty-atorvastatina-u-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-vliyanie-na-pokazateli-oksidativnogo/viewer>
3. Пашенко И.Г., Щербаква И.Г., Камнев М.С. и др. Оценка функционального состояния лейкоцитов крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных нестабильной стенокардией // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С.55-65. [Pashchenko IG, Shcherbakova IG, Kamnev MS i dr. Ocenka funktsional'nogo sostoyaniya lejkocitov krovi, sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u bol'nyh nestabil'noy stenokardiej [Evaluation of functional state of blood leukocytes, lipid peroxidation system and antioxidant protection in patients with unstable angina pectoris]. Ul'yanovskiy medikobiologicheskij zhurnal [Ulyanovsk Medical and Biological Journal]. 2016; 2: 55-65. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-funktsionalnogo-sostoyaniya-lejkocitov-krovi-sistemy-perekisnogo-okisleniya-lipidov-i-antioksidantnoy-zashchity-u-bolnyh-nestabilnoy-stenokardiej/viewer>
4. Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – №1. С.150-153. [Pas'ko VG, Ardashev VN, Titarova YuYu, Tihonravov AV. Oksidativnyj stress pri reperfuzionnom sindrome i metody ego korrekcii [Oxidative stress in reperfusion syndrome and methods of its correction]. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik [Kremlin Medicine. Clinical Bulletin]. 2017; 1: 150-153. (In Russ.)].
5. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидный пациент – Москва: Эксмо, 2015. – 160 с. [Vertkin AL, Hovasova NO. Komorbidnyj pacient [Comorbid patient]. Moskva: Eksmo [Moscow: Eksmo]. 2015; 160 p. (In Russ.)].
6. Потешкина Н.Г., Трошина А.А., Аджигайтканова С.К., Суворов А.Ю. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, вып. 10. – С.875-880. [Poteshkina NG, Troshina AA, Adzhigajtkanova SK, Suvorov AYU. Kardiorespiratornyj kontinuum: obshchie patogeneticheskie aspekty [Cardiorespiratory Continuum: General Pathogenetic Aspects]. Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]. 2017; 95 (10): 875-880. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-875-880
7. Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Каткова А.В. и др. Распространенность средечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких // Вестник современной клинической медицины. – 2019. Т. 12, вып. 1. С.24-30. [Bekker KN, Mishlanov VYu, Katkova AV i dr. Rasprostranennost' sredechno-sosudistoj patologii u bol'nyh s razlichnymi fenotipami hronicheskoy obstruktivnoy boleznii legkih [Prevalence of environmental vascular pathology in patients with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2019; 12 (1): 24-30. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30
8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // Consilium Medicum – 2018. – Том 20, вып. 1. С.54-61. [Ostroumova OD, Kochetkov AI. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i komorbidnye serdechno-sosudistye zabolevaniya: vzglyad s pozicij rekomendacij [Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbid Cardiovascular Disease: A View from the Recommendations]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2018; 20 (1): 54-61. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
9. Боев С.С., Доценко Н.Я., Дедова В.О. и др. Ассоциация ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: терапевтические проблемы и клинические последствия // Медицинские новости. – 2016. – №7. – С.8-12. [Boev SS, Docenko NYa, Dedova VO i dr. Assotsiatsiya ishemicheskoy boleznii serdca i hronicheskoy obstruktivnoy boleznii legkih: terapevticheskie problemy i klinicheskie posledstviya [Association of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: therapeutic issues and clinical implications]. Medicinskie novosti [Medical News]. 2016; 7: 8-12. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-terapevticheskie-problemy-i-klinicheskie-posledstviya>

- serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-terapevticheskie-problemy-i-klinicheskie/viewer
10. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королёва М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, вып. 1. – С.16-47. [Grigor'eva NY, Majorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Osobennosti formirovaniya i razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Peculiarities of formation and development of cardiovascular diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (1): 16–47. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027
 11. Полунина О.С., Уклястая Т.А., Полунина Е.А. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, вып. 2. – С.90–96. [Polunina OS, Uklistaya TA, Polunina EA. Rasprostranennost' komorbidnogo sochetaniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i serdechno-sosudistoj patologii po dannym retrospektivnogo analiza [Prevalence of comorbid combination of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology according to retrospective analysis]. Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan Medical Journal]. 2018; 13 (2): 90-96. (In Russ.)]. DOI: 10.17021/2018.13.2.90.96
 12. Филиппова М.О., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Свободно-радикальная модификация белков и липидов при фибрилляции предсердий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Том 6, вып. 161. – С.131-135. [Filippova MO, Sevost'yanova IV, Polunina EA. Svobodno-radikal'naya modifikaciya belkov i lipidov pri fibrillyacii predserdij [Free-radical modification of proteins and lipids in atrial fibrillation]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2016; 6 (161): 131-135. (In Russ.)]. <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/642/643>
 13. Мамедова Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Том 101, вып. 1. – С.13-17. [Mamedova FI. Vliyanie oksidativnogo stressa na sostoyanie endoteliya u pacientov s serdechnoj nedostatochnost'yu i saharnym diabetom 2-go tipa [Effect of oxidative stress on endothelial status in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2020; 101 (1): 13-17. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-13
 14. Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р. Прогностическая значимость факторов апоптоза и оксидативного стресса при хронической сердечной недостаточности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – №2. – С.13-16. Efendiev AM, Mamedova FI, Azizova GI, Dadashova AR. Prognosticheskaya znachimost' faktorov apoptoza i oksidativnogo stressa pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Prognostic significance of apoptosis and oxidative stress factors in chronic heart failure]. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2018; 2: 13-16. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-faktorov-apoptoza-i-oksidativnogo-stressa-pri-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti/viewer>
 15. Панасенкова Ю.С., Павлюченко И.И., Коков Е.А., Охременко О.С. Показатели окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести в стадии обострения // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Том 4, вып. 153. – С.106-109. [Panasenkova YuS, Pavlyuchenko II, Kokov EA, Ohremenko OS. Pokazateli oksitel'nogo stressa u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih razlichnoj stepeni tyazhesti v stadii obostreniya [Metrics of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity in the acute stage]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2015; 4 (153): 106-109. (In Russ.)]. <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/372/373>
 16. Павлюченко И.И., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Охременко О.С. Влияние фенотипа заболевания на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень некоторых интерлейкинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Педиатр. – 2017. – Т. 8, вып. 6. – С.38-41. [Pavlyuchenko II, Kokov EA, Kokova LN, Ohremenko OS. Vliyanie fenotipa zabolevaniya na pokazateli sistemy antioksidantnoj zashchity i uroven' nekotoryh interlejkinov krovi u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Influence of disease phenotype on antioxidant defense system parameters and levels of some blood interleukins in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Pediatr [Pediatr]. 2017; 8 (6): 38-41. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED8638-41
 17. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. – 2018. [Chetvertoe universal'noe opredelenie infarkta miokarda [The fourth universal definition of myocardial infarction]. 2018. (In Russ.)]. <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>
 18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022; 177 p. GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: regina281210@yandex.ru

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: emutalova@mail.ru

ФРИД СВЕТЛАНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: valex69@mail.ru

НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: albanigma@mail.ru

Реферат. Введение. Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и суррогатные события инфаркта миокарда – взаимосвязанные явления, при этом генетическая предрасположенность у этих пациентов – является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. **Цель исследования** - оценить значимость взаимодействия ассоциаций полиморфных локусов генов молекул адгезии (иммуноглобулин VCAM1), хемокина MCP-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), фермента, контролирующего содержание оксида азота (DDAH1), маркеров воспалительного ответа, сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции у пациентов инфарктом миокарда мужского пола в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии в анамнезе в развитии инфаркта миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 667 пациентов мужского пола и 621 практически здоровых лиц в группе сравнения. Пациентам проведено определение общеклинических параметров, сывороточных концентраций моноцитарно-хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), цитокинов (IL-1,6; TNF-α), молекулярно-генетическое исследование, измерение толщины интима медиа общей сонной артерии. Выделены в группе пациентов инфарктом миокарда лица с наличием или отсутствием артериальной гипертензии в анамнезе. **Результаты и их обсуждение.** В результате сравнительного анализа групп пациентов с наличием и без артериальной гипертензии в анамнезе с группой здоровых лиц, выявлены достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, DDAH1, VCAM1. Сывороточная концентрация цитокинов (IL-1,6; TNF-α) у больных независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза статистически значимо превышала уровень у группы сравнения. Показатель VEGFA у больных инфарктом миокарда с артериальной гипертензией значимо был повышен по сравнению с сывороточным уровнем у больных инфарктом миокарда без артериальной гипертензии. **Выводы.** Выявлена более высокая значимость взаимодействия между показателями ремоделирования сосудов, воспаления, полиморфизма генов дисфункции эндотелия в развитии инфаркта миокарда у пациентов с гипертоническим анамнезом в отличие негипертонических пациентов с инфарктом миокарда, что свидетельствует о мощном вкладе артериальной гипертензии в этиологию и реализацию инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, цитокины, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для ссылки: Садикова Р.И., Муталова Э.Г., Фрид С.А., Нигматуллина А.Э. Оценка значимости взаимосвязи между показателями ремоделирования сосудов, воспалительного ответа и полиморфизма генов дисфункции эндотелия у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.68-76.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).68-76.

THE ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP SIGNIFICANCE BETWEEN VASCULAR REMODELING, INFLAMMATORY RESPONSE AND POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION GENES IN MALE PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO HYPERTENSION HISTORY

SADIKOVA REGINA I., ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; C. Med. Sci., Assistant professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: regina281210@yandex.ru

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

FRID SVETLANA A., ORCID ID: 000-0003-0131-4266; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: valex69@mail.ru

NIGMATULLINA ALBINA E., ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: e-mail: albanigma@mail.ru

Abstract. Introduction. Endothelial dysfunction, arterial hypertension and surrogate events of myocardial infarction are interrelated phenomena, while the genetic predisposition in these patients is an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the significance of the interaction of associations of polymorphic loci of adhesion molecule genes (immunoglobulin VCAM1), MCP-1 chemokine, vascular endothelial growth factor (VEGFA), nitric oxide control enzyme (DDAH1), markers of the inflammatory response, vascular remodeling and endothelial dysfunction in patients with male myocardial infarction, depending on the presence or absence of arterial hypertension in history in the development of myocardial infarction. **Material and methods.** 667 male patients and 621 practically healthy individuals in the comparison group were examined. Patients underwent determination of general clinical parameters, serum concentrations of monocyte-chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGFA), cytokines (IL-1,6; TNF- α), molecular genetic study, measurement of media intima thickness of the common carotid artery. Selected in the group of patients with myocardial infarction, individuals with or without a history of arterial hypertension. **Results and discussion.** As a result of a comparative analysis of groups of patients with and without a history of arterial hypertension with a group of healthy individuals, significant differences in the frequencies of genotypes and alleles for the following polymorphic gene loci were revealed: MCP-1, VEGFA, DDAH1, VCAM1. The serum concentration of cytokines (IL-1,6; TNF- α) in patients, regardless of the presence or absence of a history of hypertension, significantly exceeded the level in the comparison group. The VEGFA index in patients with myocardial infarction with arterial hypertension was significantly increased compared to the serum level in patients with myocardial infarction without arterial hypertension. **Conclusion.** A higher significance of the interaction between indicators of vascular remodeling, inflammation, endothelial dysfunction gene polymorphism in the development of myocardial infarction in patients with a history of hypertension, in contrast to non-hypertensive patients with myocardial infarction, was revealed, which indicates a powerful contribution of arterial hypertension to the etiology and implementation of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, arterial hypertension, endothelial dysfunction, cytokines, monocytic chemoattractant protein-1, vascular endothelial growth factor.

For reference: Sadikova RI, Mutalova EG, Frid SA, Nigmatullina AE. The assessment of the relationship significance between vascular remodeling, inflammatory response and polymorphism of endothelial dysfunction genes in male patients with myocardial infarction due to hypertension history. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 68-76. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).68-76.

Введение. Сочетание внешнесредовых и сложных генетических факторов приводит к развитию атеросклероза коронарных артерий с последующим клиническим проявлением заболевания в виде инфаркта миокарда (ИМ) [1,2]. Следовательно, ИМ без сомнения является полиэтиологическим заболеванием, но вклад отдельных составляющих в реализацию этого грозного осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) изучен недостаточно.

Известно, что атеросклероз, в частности, представляет собой воспалительную реакцию в ответ на повреждение эндотелия сосудов, что еще больше потенцирует дисфункцию эндотелия (ЭД). В свою очередь, ЭД вносит мощный вклад в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ), а характерное для АГ повышение риска развития ИБС и суррогатных событий (ИМ) во многом реализуется через ЭД. Наличие у пациентов с ИМ отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям является независимым фактором риска развития данной патологии [1,3,4].

В целом, достигнутые за последние годы успехи в области генетики позволили получить определенные данные, которые могут уточнить новые механизмы, лежащие в основе наследуемого риска ИМ, а также разработать возможности генной терапии и усовершенствовать имеющиеся терапевтические подходы. Понимание наследственных причин развития ИМ дает возможности для формирования направления стратегии профилактики, прогнозирования и лечения. Причем, чем больше будет известно о генетических детерминантных признаках, тем больше появится возможностей для использования этой информации в фармакологических целях.

В связи с вышеизложенным, необходимость исследования полиморфных локусов генов, контролирующих экспрессию белков, участвующих в процессе атерогенеза не вызывает сомнений.

VCAM-1 (ген VCAM1) – это молекула сосудистой адгезии-1, которая опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелию и их трансэндотелиальную миграцию через стенки сосудов, участвует в развитии ранних этапов атеросклероза [1,5]. Значимость полиморфизма гена VCAM1 в формировании предрасположенности к развитию ИМ у лиц без АГ в анамнезе объясняется той ролью, которую играет VCAM-1 в атерогенезе. VCAM-1 обладает селективной адгезивностью к моноцитам и лимфоцитам. Важно отметить, что VCAM-1 экспрессируется *in vivo* на интактном эндотелии, что способствует раннему привлечению мононуклеарных лейкоцитов в коронарные атеросклеротические бляшки, где стимуляторами выступают гиперхолестеринемия, окислительный стресс [6,7]. Наконец, делеция гена VCAM-1 у модельных объектов приводит к уменьшению размеров атероматозного очага [8].

Таким образом, эти данные выявили патогенетическую значимость VCAM-1 в атерогенезе и привели исследователей к выводу, что эта молекула является маркером дисфункции эндотелиоцитов в клинических условиях.

Ген MCP-1 кодирует молекулу хемокина MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), проявляющего наиболее сильную хемотаксическую активность по отношению к Т-лимфоцитам и моноцитам, что способствует их активации и прилипанию к сосудистой стенке [9]. Высокие плазменные уровни MCP-1 связаны с повышенным риском развития ИМ, внезапной смерти и развития рестеноза после ангиопластики [10].

VEGFA (ген VEGFA) - молекула сосудистого эндотелиального фактора роста, которая действует селективно на эндотелий, увеличивая его проницаемость, а также оказывает митогенный эффект на эндотелиальные клетки, индуцирует активацию моноцитов и их миграцию в очаг воспаления [11]. Повышение плазменного уровня VEGFA при остром коронарном синдроме достоверно ассоциируется с высоким риском развития ИМ [12] и является независимым фактором риска смерти от ИБС [13].

Ген DDAN1 кодирует молекулу диметиларгинина диметиламиногидролазы. Данный фермент катализирует деградацию ассиметричного диметиларгинина (АДМА) в цитрулин и диметиламин. В свою очередь, АДМА является структурным аналогом L-аргинина, ингибирующего активность всех изоформ синтетазы оксида азота, вызывая тем самым нарушение механизмов образования оксида азота в плазме крови и тканях. Оксид азота обладает противовоспалительным и антитромбогенным эффектами, антиоксидантными свойствами, ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14]. Все эти функции замедляют прогрессирование атеросклероза. Снижение продукции и/или биодоступности NO, синтезирующегося эндотелиальными клетками, является ключевым моментом в развитии ЭД [15,16]. Исследование, проведенное в г. Гетеборг европейскими учеными (2008г.), длительностью 24 года, доказало ассоциацию повышенного уровня АДМА с высоким риском развития ИМ и ишемического инсульта у женщин [17]. Таким образом, поскольку содержание АДМА является важным фактором поддержания нормальной физиологии системы, отвечающей за синтез оксида азота, особое внимание следует уделить не только активности NO-синтетаз, но и ферментам, разрушающим АДМА. Сывороточный уровень АДМА независимо предсказывает будущие неблагоприятные сердечно-сосудистые события и может стать новым биомаркером сердечно-сосудистого риска [18].

Так, в отдельных исследованиях было показано, что у носителей аллеля DDAN1*T содержание АДМА в плазме крови повышено [19]. Повышенные уровни АДМА, контролируемые ферментом DDAN1, ингибируют синтез NO, и, следовательно, нарушают функцию эндотелия, способствуя атеросклерозу. Также выявлено, что высокий уровень АДМА является самым сильным предиктором риска развития сердечно-сосудистых событий помимо традиционных факторов риска, у людей с ИБС [20,21]. Показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают уровень АДМА в организме у людей с АГ [22].

Полагают, что при атеросклерозе нарушается баланс про- и противовоспалительных сигналов, который предназначен сдерживать развитие воспаления, и в результате чего запускается самоподдерживающийся механизм повреждения [23]. В ряде исследований доказано, что повышенные уровни цитокинов свидетельствуют об активном

воспалительном процессе у больных ИМ и являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [24,25,26]. Основным субстратом для развития атеросклеротического поражения сосудов являются изменения в стенках артерий. В свою очередь, по результатам многочисленных работ выявлена ассоциация увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с риском развития сердечно-сосудистых катастроф таких как ИМ и инсульт [27,28,29,30].

Цель исследования – оценить значимость взаимодействия ассоциаций полиморфных локусов генов молекул адгезии (иммуноглобулин VCAM1), хемокина MCP-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), фермента, контролирующего содержание оксида азота (DDAN1), маркеров воспалительного ответа, сосудистого ремоделирования и дисфункции эндотелия у пациентов ИМ мужского пола в зависимости от наличия или отсутствия АГ в анамнезе в развитие ИМ.

Материал и методы. Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе кардиологического отделения МБУЗ ГКБ №13, Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова и в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН.

Всего в исследование включено 667 мужчин с Q-образующим инфарктом миокарда (средний возраст $50,15 \pm 0,5$ года), неосложненным острой сердечной недостаточностью III-IV класса по Killip. Пациенты обеих подгрупп получали сопоставимую терапию (достоверные статистические различия не выявлены). В группу сравнения входили 621 практически здоровых мужчин (средний возраст $50,17 \pm 1,22$ года), не имевшие в анамнезе ИБС и АГ. В данной группе на момент обследования по анамнестическим и лабораторным данным отсутствовали острые и хронические сердечно-сосудистые, аутоиммунные заболевания. Все мужчины дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Все три группы больных были идентичны по этнической и национальной гетерогенности.

Проводились общеклинические методы обследования с оценкой липидного спектра, исследовались иммуноферменты моноцитарно-хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA) в сыворотке крови методом ИФА с использованием специальных тест-наборов. Плазменные концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1,6; TNF- α) определяли на анализаторе «ACCECS-2» и использовали ИФА с тест-наборами «Гамма - Интерферон - ИФА – БЕСТ».

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных локусов генов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. Разделение фрагментов ДНК по-

сле амплификации и рестрикции проводили электрофорезом в 7% полиакриламидном и агарозном гелях. Фоторегистрацию результатов выполняли при УФ-освещении. Подбор праймеров и рестриктаз осуществляли с помощью базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.gov/SNP>) и пакета программ DNASTARV.5.0. Перечень исследованных локусов,

последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, данные о рестрикционных локусах, названия рестриктаз и длины продуктов расщепления представлены в таблице 1.

Величину толщины интима медиа общей сонной артерии (ОСА) определяли методом дуплексного

Таблица 1

Сведения об условиях идентификации аллельных вариантов анализируемых генов

Table 1

Information about the conditions for identifying allelic variants of the analyzed genes

Ген (OMIM) и хромосомная локализация	Полиморфизм, локализация	Праймеры рестриктаза	Аллели (размер фрагментов, п.о.)
VCAM1 1p32-p31	IVS4+420A>C rs3917010 интрон 4	F 5'-tta cac ccc tgg gtc ctc tt-3' R 5'-cag gag ccc aag tga gag atg-5' A 5'atc ctg tca gtt cta cct caa aa C 5'atc ctg tca gtt cta cct caa ac-3'	200 BK 98 Аллель*
MCP-1 17q12	-2518A>G rs1024611 промотор	F 5'-cag cgg ggg agg gca tct -3' R 5'-aca ggg aag gtg aag ggt at -3' PvuII	*A 105 *G 51_54
VEGFA 6p21.1	-2549(18)I/D rs34357231 промотор	F 5'-gtg ctg agg atg ggg ctg ac-3' R 5'-caa agt tgg ggc tct ga-3'	*I (196) *D (178)
DDAH1 1p22	c.303+30998A>G rs669173 интрон 2	R 5'-ggt att atc gtc aat cca aca act-3' F 5'-tag ggg gtg agg gaa aca gt-3' C 5'-ggc tac aaa taa cat aac tag att g-3' T 5'-ggc tac aaa taa cat aac tag att a-3'	575BK 576 Аллель*

Примечание: * – для аллельспецифичной ПЦР с помощью пары праймеров F и R амплифицируется внутренний контроль, содержащий исследуемую замену аллель-специфичный праймер в паре с праймером R амплифицирует аллель-специфичный продукт

Note: * – for allele-specific PCR, an internal control containing the replacement under study is amplified using a pair of primers F and R, an allele-specific primer paired with primer R amplifies an allele-specific product

сканирования на аппарате HDI 5000 Sono CT («ALT Philips», США) по стандартной методике и из стандартных доступов.

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 5.0 (Stat-Soft), SPSS v.13.0. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. При парном сравнении групп проводилось парное сравнение групп использовали непараметрический тест для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Различия считались высоко значимыми при $p < 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена. Для сравнения групп по частотам генотипов и аллелей использовался точный двухсторонний тест Фишера.

При анализе соответствия наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга использова-

лась программа Arlequin 3.0. В качестве поправки на множественность сравнения использовался пермутационный тест. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как соотношение шансов (OR - odds ratio).

Результаты и их обсуждение. В результате анализа группы пациентов с ИМ выявлено, что длительность анамнеза ИБС составила от 9 до 12 лет. Из них 548 (82,2%) пациента имели АГ, где среднее значение систолического артериального давления (САД) составило $150,0 \pm 9,6$ мм.рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – $81,1 \pm 7,07$ мм.рт.ст., а средняя длительность гипертонического анамнеза составила $7,38 \pm 2,5$ года.

Сравнительный анализ групп больных ИМ с АГ в анамнезе с группой сравнения показал достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, DDAH1 (Таблица 2).

У больных в отличие от группы сравнения выявлены более высокие частоты генотипов: MCP-1*G/*G ($P=0,015$, OR=1,85, CIOR: 1,14-3), VEGFA*I/*D ($P=0,009$, OR=1,42, CIOR: 1,1-1,84), DDAH1*T/*T ($P=0,018$, OR=1,44, CIOR: 1,09-1,9) и понижена частота генотипа MCP-1*A/*A ($P=0,023$,

Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов MCP-1, VEGFA, DDAH1 с ИМ у пациентов с наличием АГ в анамнезе

The results of the analysis of associations of polymorphic loci of the MCP-1, VEGFA, DDAH1 genes with MI in patients with a history of AH

Показатель		Контроль		Больные		P
VEGFA		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*I/*I	139	18,71±1,43 15,97 - 21,70	67	2,10±15,11 23,60 - 0,87	0,878
	*I/*D	383	51,55±1,83 47,89 - 55,20	211	60,11±2,61 54,78 - 65,27	0,009
	*D/*D	221	29,74±1,68 26,48 - 33,17	73	20,80±2,17 16,67 - 25,42	0,001
Аллель	*I	661	44,48±1,29 41,93 - 47,05	345	49,15±1,89 45,39 - 52,91	0,043
	*D	825	55,52±1,29 52,95 - 58,07	357	50,85±1,89 47,09 - 54,61	0,043
Показатель		Контроль		Больные		P
DDAH1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*T/*T	205	34,22±1,94 30,43 - 38,18	136	37,38±2,78 48,55 - 1,18	0,018
	*T/*C	284	47,41±2,04 43,35 - 51,50	125	39,43±2,74 34,02 - 45,05	0,021
	*C/*C	110	18,36±1,58 15,34 - 21,70	56	17,67±2,14 13,63 - 22,32	0,857
Аллель	*T	694	57,93±1,43 55,08 - 60,74	397	62,62±1,92 58,72 - 66,40	0,057
	*C	504	42,07±1,43 39,26 - 44,92	237	37,38±1,92 33,60 - 41,28	0,057
Показатель		Контроль		Больные		P
MCP-1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	332	54,43±2,02 50,38 - 58,43	162	2,68±41,34 52,09 - 2,23	0,023
	*A/*G	242	39,67±1,98 35,77 - 43,68	149	42,94±2,66 37,67 - 48,33	0,338
	*G/*G	36	5,90±0,95 4,17 - 8,08	36	10,37±1,64 7,37 - 14,07	0,015
Аллель	*A	906	74,26±1,25 71,71 - 76,70	473	68,16±1,77 64,55 - 71,61	0,005
	*G	314	25,74±1,25 23,30 - 28,29	221	31,84±1,77 28,39 - 35,45	0,005

OR=0,73, CIOR: 0,56-0,95), VEGFA*D/*D (P=0,043, OR=0,62, CIOR: 0,46-0,84), DDAH1*T/*C (P=0,021, OR=0,72, CIOR: 0,55-0,95).

Проведенный нами сравнительный анализ групп больных ИМ без АГ в анамнезе с группой сравнения показал достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, VCAM1 (Таблица 3). В группе больных в отличие от группы сравнения повышена частота генотипа MCP-1*G/*G (P=0,006, OR=2,07, CIOR: 1,26 - 3,41), VCAM1*A/*C (P=0,007, OR=1,49, CIOR: 1,11-1,99) и понижена частота VEGFA*D/*D (P=0,012, OR=0,66, CIOR: 0,48-0,91).

Таким образом, согласно материалам нашего сравнительного анализа групп пациентов ИМ с наличием и без АГ в анамнезе с группой здоровых лиц, выявлены достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, в качестве предикторов развития воспаления и прогрессирования атеросклероза, что подтверждает значимость АГ как основного фактора риска острой коронарной патологии. В то же время, у больных с отягощением по АГ анамнезу статистически значимые различия по частотам генотипов в сравнении со здоровыми

Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов VEGFA, VCAM1, MCP-1 с ИМ у пациентов без АГ в анамнезе

The results of the analysis of associations of polymorphic loci of the VEGFA, VCAM1, MCP-1 genes with MI in patients without a history of AH

Показатель		Контроль		Больные		P
VEGFA		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*I/*I	139	18,71±1,43 15,97 - 21,70	69	2,55±19,42 29,71 - 5,59	0,055
	*I/*D	383	51,55±1,83 47,89 - 55,20	153	53,87±2,96 47,89 - 59,78	0,529
	*D/*D	221	29,74±1,68 26,48 - 33,17	62	21,83±2,45 17,17 - 27,09	0,012
Аллель	*I	661	44,48±1,29 41,93 - 47,05	291	51,23±2,10 47,04 - 55,42	0,006
	*D	825	55,52±1,29 52,95 - 58,07	277	48,77±2,1 44,58 - 52,96	0,006
Показатель		Контроль		Больные		P
VCAM1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	318	52,65±2,03 48,58 - 56,69	117	3,05±38,08 50,36 - 2,24	0,022
	*A/*C	239	39,57±1,99 35,65 - 43,60	131	49,43±3,07 43,26 - 55,62	0,007
	*C/*C	47	7,78±1,09 5,77 - 10,21	17	6,42±1,51 3,78 - 10,07	0,572
Аллель	*A	875	72,43±1,29 69,82 - 74,94	365	68,87±2,01 64,73 - 72,79	0,134
	*C	333	27,57±1,29 25,06 - 30,18	165	31,13±2,01 27,21 - 35,27	0,134
Показатель		Контроль		Больные		P
MCP-1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	332	54,43±2,02 50,38 - 58,43	135	2,99±42,39 54,42 - 9,66	0,096
	*A/*G	242	39,67±1,98 35,77 - 43,68	112	40,14±2,93 34,34 - 46,15	0,941
	*G/*G	36	5,90±0,95 4,17 - 8,08	32	11,47±1,91 7,98 - 15,8	0,006
Аллель	*A	906	74,26±1,25 71,71 - 76,70	382	68,46±1,97 64,42 - 72,3	0,012
	*G	314	25,74±1,25 23,30 - 28,29	176	31,54±1,97 27,7 - 35,58	0,012

ми лицами выявлены по полиморфизму гена DDAN1, а у лиц с ИМ без АГ в анамнезе – по полиморфизму гена VCAM1.

Анализ липидного спектра у пациентов ИМ независимо от наличия или отсутствия АГ выявил значительное повышение общего холестерина (ОХС), ЛПНП и атерогенного коэффициента со снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с этими показателями у здоровых лиц (6,9±0,28 ммоль/л, p=0,04; 3,68±0,13 ммоль/л, p=0,02; 3,96±0,36, p=0,039; 0,98±0,02 ммоль/л, p=0,018 соответственно). У каждого чет-

вертого больного ИМ обнаружен ИБ тип гиперлипидемии.

В результате исследования уровня цитокинов (IL-1,6; TNF-α) в сыворотке крови пациентов ИМ независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза выявлено их повышенное содержание. Концентрация IL-1β как высоко значимого провоспалительного цитокина в момент развития острого ИМ превышала уровень здоровых лиц в 2,5 раза (p=0,002), что является острофазовым ответом на повреждение и реакцией иммунной системы на окислительный стресс. Это подтверждает

ется достоверным повышением и IL-6 в 2,95 раз ($p=0,032$) у больных ИМ независимо от наличия гипертонического анамнеза по сравнению со здоровыми лицами.

Уровень TNF- α был также значимо выше у больных ИМ независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза в 3,26 раз по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,01$). Получена очень высокая корреляционная связь между уровнем ЛПНП и показателями провоспалительных цитокинов IL-1 β ($r=0,88$; $p=0,01$) и IL-6 ($r=0,66$; $p=0,001$), что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе в зоне атероматоза.

Также нами был проведен анализ концентрации в сыворотке крови фактора VEGF и MCP-1 у больных ИМ в зависимости от наличия АГ. У больных ИМ без АГ отмечено значимое повышение VEGFA до $223,7 \pm 25,89$ пг/мл ($p=0,001$), но на 30,9% ниже уровня больных ИМ с АГ. При наличии АГ уровень ростового фактора увеличивается до $265,8 \pm 27,68$ пг/мл, превышая группу сравнения в 3 раза ($p=0,001$). Среди цитокинов фактор роста эндотелия VEGFA имеет наибольшую ангиогенную активность, а его повышенный уровень подтверждает активность воспалительного процесса, а также деструктивные нарушения.

Таким образом, по нашим данным, повышение сывороточной концентрации VEGFA становится важным фактором гиперкоагуляции и ангиогенеза у пациентов именно с гипертоническим анамнезом. Выработка VEGFA стимулируется IL-6, что подтверждается наличием сильных корреляционных связей IL-6 с VEGFA ($r=0,58$; $p=0,028$), а IL-6, в свою очередь, высоко коррелирует с IL-1 β ($r=0,56$; $p=0,048$).

Таким образом, установленные нами, вышеуказанные корреляционные связи свидетельствуют о более выраженной активности воспалительного процесса при ИМ у пациентов, имеющих АГ в анамнезе. Известно [13], что VEGFA способствует миграции воспалительных клеток в сосудистом русле, активации эндотелия и усилению экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1, что подтверждает нашу гипотезу об участии VEGF в воспалительном ответе и усугублении дисфункции эндотелия у пациентов гипертоников с ИМ.

Моноцитарно-макрофагальный белок MCP-1 определяет иммунорегулирующее действие при воспалении повышением количества моноцитов/макрофагов, нейтрофилов. Увеличенные плазменные концентрации MCP-1 при ИМ являются маркером защиты иммунной системы [24].

Несмотря на то, что нами получен некоторый недостоверный разброс показателей MCP-1 в изучаемых группах, значимое увеличение уровня MCP-1 выявлено только у больных ИМ с АГ ($256,49 \pm 51,49$ пг/мл, $p=0,025$). У больных ИМ без АГ наблюдались более низкие значения уровня MCP-1 ($163,85 \pm 78,12$ пг/мл, $p=0,68$), однако его содержание было выше, чем в группе сравнения ($143,3$ пг/мл). Эти данные также свидетельствуют о более выраженном воспалительном ответе

у пациентов с наличием гипертонического анамнеза.

В целом, нами отмечено нарастание уровня фактора MCP-1, значимое при наличии АГ, что превышало на 37% значение этого показателя у пациентов ИМ без АГ ($p=0,025$), что, вероятно, связано с блокированием действия противовоспалительных цитокинов и усилением иммунного воспаления в эндотелии.

Полученные данные свидетельствуют о возможности участия MCP-1 в иммуногенезе ИМ в качестве белка острой фазы, что достоверно более выражено при наличии АГ. Значимое нарастание активности вышеуказанных иммуноферментов с достаточно высоким и достоверным уровнем роста VEGFA ($p=0,01$), также как и наличие корреляционной связи средней силы MCP-1 между и VEGFA ($r=0,466$, $p=0,023$), определяет значимость этого показателя как маркера гиперкоагуляции и ангиогенеза с образованием дополнительных сосудов вследствие развития эндотелиальной дисфункции у пациентов ИМ с гипертоническим анамнезом.

При изучении структуры сосудистой стенки ОСА установлено, что при ИМ без АГ в анамнезе ТИМ повышался на 71% относительно здоровых лиц ($1,18 \pm 0,016$ мм. против $0,69 \pm 0,04$ мм. ($p < 0,05$)). А при сочетании ИМ с АГ значение ТИМ ОСА превышало цифры группы сравнения уже на 107,2% ($1,43 \pm 0,02$ мм, $p < 0,01$), что указывает на значимое увеличение атероматоза ОСА у пациентов ИМ с АГ в анамнезе. Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи высокой значимости установлены между ТИМ ОСА пациентов ИМ с гипертоническим анамнезом с маркером воспаления VEGFA ($r=0,86$; $p=0,04$) и полиморфными маркерами дисфункции эндотелия VEGFA*1/*D ($r=0,78$, $p < 0,05$), MCP-1*A/*A ($r=0,62$, $p < 0,05$) и DDAN1*T/*T ($r=0,53$, $p < 0,05$). В то время как у пациентов с ИМ без гипертонического анамнеза, вышеуказанные связи были много слабее ($r=0,28$, $p < 0,05$; $r=0,32$, $p < 0,05$; $r=0,34$, $p < 0,05$, $r=0,21$, $p < 0,05$ соответственно).

Полученные изменения ТИМ сосудистой стенки могут свидетельствовать о том, что одним из наиболее значимых предикторов острых коронарных событий становится гипертоническое ремоделирование периферических сосудов с развитием атероматоза.

Выводы. Таким образом, нами установлена более высокая значимость взаимодействия между показателями ремоделирования сосудов, воспаления, полиморфизма генов дисфункции эндотелия в развитие ИМ у пациентов мужского пола с гипертоническим анамнезом в отличие негипертонических пациентов с ИМ, что свидетельствует о мощном вкладе АГ в этиологию и реализацию ИМ.

Прозрачность исследования. Генетическая ветвь имела спонсорскую поддержку за счет программы биоресурсных коллекций. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разра-

ботке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004; 9438: 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32: 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
3. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins. *Geophysical Journal International*. 2002; 3: 247–254. DOI: 10.1046/j.1365–2796.2002.01029.x
4. Gimbrone Jr MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research*. 2016; 118: 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
5. Santos JC, Marina Cruz MS, Bortolin RH, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions. *Clinics*. 2018; 73: 203-213. DOI: 10.6061/clinics/2018/e203
6. Galkina K, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 2292–2301. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149179
7. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2017; 120: 713-735. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
8. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2021; 1867: 166170-79. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166170
9. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & therapeutics*. 2018; 186: 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
10. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein–1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiology*. 2021; 6: 587-592. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5392
11. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 5294-5300. DOI: 10.3390/ijms21155294
12. Zhao X, Zhao X, Meng L, Jiang J, Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors*. 2018; 36: 153-163. DOI: 10.1080/08977194.2018.1477141
13. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes Metabolic Syndrom*. 2017; 11: 61-64. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.004.
14. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота //Кардиология. – 2011. – Т. 51. – №. 3. – С. 86-94. [Markov KhM. Oksid azota i ateroskleroz. Farmakoterapiya ateroskleroza i oksid azota [Nitrous oxide and atherosclerosis. Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitrous oxide]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2011; 513: 86-94. (In Russ.)].
15. Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике //Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №. 1. – С. 4-19. [Arabidze GG. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza ot teorii k praktike [Clinical immunology of atherosclerosis - from the theory to practice]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2013; 1: 4-19. (In Russ.)].
16. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза //Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №. 1.– С. 48-57. [Aronov DM, Lupanov VP. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza [Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2011; 1: 48-57. (In Russ.)].
17. Leong T, Zylberstein D, Graham I, et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. Swedish-Irish-Norwegian Collaboration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28:961-967. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.156596
18. Maas R, Schulze F, Baumert J, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clinical chemistry*. 2007; 53: 693-701. DOI: 10.1373/clinchem.2006.081893
19. Abhary S, Burdon KP, Kuot A, et al. Sequence variation in DDAH1 and DDAH2 genes is strongly and additively associated with serum ADMA concentrations in individuals with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2010; 5:9462-9470. DOI: 10.1371/journal.pone.0009462
20. Steyers CM 3rd, Sodhi S, Faddis MN, et al. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019; 30: 2319-2325. DOI: 10.1111/jce.14120
21. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Archives of medical research*. 2019; 50: 285-294. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.08.009
22. Bełtowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports*. 2006; 58: 159-178. DOI: 10.2174/1381612826666200657582353
23. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circulation research*. 2001; 88: 877-887. DOI: 10.1161/hh0901.090440
24. Zhang Y, Lin P, Jiang H, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Cytokine*. 2015; 76: 356-362. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.015
25. Mourouzis K, Oikonomou E, Siasos G, et al. Pro-inflammatory Cytokines in Acute Coronary Syndromes. *Current pharmaceutical design*. 2020; 26: 4624-4647. DOI: 10.2174/1381612826666200413082353

26. Baruch A, van Bruggen N, Kim JB, Lehrer-Graiwer JE. Anti-inflammatory strategies for plaque stabilization after acute coronary syndromes. *Current Atherosclerosis Reports*. 2013; 15: 327-334. DOI: 10.1007/s11883-013-0327-7
27. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям // *Клиницист*. – 2014. – № 1. – С. 4-8. [Anichkov DA, Shostak NA. Novye markery serdechno-sosudistogo riska: ot is sledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam [New markers for cardiovascular risk: from studies to clinical guidelines]. *Klinitsist [Clinician]*. 2014; 1: 4-8. (In Russ.)].
28. Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Миронов В.М., и др. Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2015. – № 4. – С. 20-26. [Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM, et al. Prognosticheskoe znachenie kharakteristik ateroskleroticheskikh blyashek v koronarnykh arteriyakh u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda i khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa po dannym vnutrisosudistogo ul'trazvukovogo issledovaniya [Prognostic value of coronary atherosclerotic plaque characteristics assessed with intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2015; 4: 20-26. (In Russ.)].
29. Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.Б. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – № 1. – С. 5-16. [Golovina AE, Katamadze NO, Bondareva EV, et al. Rol' ul'trazvukovoy vizualizatsii subklinicheskogo ateroskleroza sonnykh arteriy v prognozirovaniy serdechno-sosudistogo riska v ramkakh pervichnoy kardiovaskulyarnoy profilaktiki [The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2017; 1: 5-16. (In Russ.)].
30. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*. 2016; 119: 91-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-СИНДРОМАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОФОРМНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, РАБОТАЮЩИХ В АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

СИНЕУЦКАЯ ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7253-9828; SPIN-код: 2156-1060, AuthorID: 1173308, заведующая стационарным отделением, врач-психиатр, психотерапевт Центра изучения расстройств пищевого поведения, 325589, Россия, Москва, Полесский проезд 16, стр 6., e-mail: juna-rom@mail.ru
ПЕТРОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7869-8643; SPIN-код: 5340-7683, AuthorID: 759678, доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психологического консультирования и психотерапии с курсом психиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д.9, e-mail: Petrovds@list.ru

ВОЛОДИН БОРИС ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7355-4483; SPIN-код: 8374-0562, AuthorID: 758056, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры психологического консультирования и психотерапии с курсом психиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д.9, e-mail: borisvolodin@rambler.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: alexs_shu@mail.ru
КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, AuthorID: 250753, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России, Россия, Москва, ул. Милухо-Маклая, 10, корп. 2, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

Реферат. Введение. В работе представлены результаты исследования качества жизни, индивидуально-психологических характеристик, клинико-синдромальной картины соматоформных расстройств 90 пациенток, проходящих лечение в стационаре ФГБУЗ «Центральная психиатрическая больница Федерального медико-биологического агентства» России. **Материал и методы.** Обследование проводилось в двух группах по 45 пациенток: основной, состоящей из женщин, работающих во вредных и (или) опасных условиях труда, и контрольной, состоящей из лиц, работающих в обычных условиях, не связанных с атомным производством. Проведена оценка уровня алекситимии, качества жизни, индивидуально-психологических характеристик пациентов и особенностей клинической картины соматоформных расстройств у пациенток, работающих в условиях атомной промышленности. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что пациентки – сотрудники атомной промышленности страдали в основном соматизированным расстройством (71,1%), далее в порядке убывания следовало ипохондрическое расстройство (20,0%) и реже всего в клинико-нозологической структуре исследуемой группы выявлялась соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (8,9%). Психопатологическая симптоматика соматоформных расстройств у женщин – сотрудников атомной промышленности имеет определенные особенности и проявляется астеническим и сенестопатическим синдромами. Показатели оценки их качества жизни снижены по шкалам: общего состояния здоровья, физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. Пациентки, работающие во вредных условиях находятся в группе риска в связи с высоким уровнем алекситимии при соматоформных расстройствах и имеют сложности с распознаванием эмоций, чувств и их вербализацией. Сосредоточение внимания на особенностях клинической картины соматоформного расстройства и своевременное определение мишеней воздействия позволит более детально разработать стратегию и тактику специализированной помощи, улучшить социальную адаптацию больных и, в итоге, повысить качество их жизни. **Выводы.** Сотрудники атомного производства находятся в состоянии повышенной ответственности, нервно-психического напряжения, что повышает риск развития невротических состояний. Состояние невротизации может усугубляться высоким уровнем алекситимии в этой группе больных, что вероятно, ведет к формированию и поддержанию соматоформных расстройств. Полученные результаты говорят о важности организации профилактических мероприятий, направленных на поддержание состояния здоровья персонала, работающего в атомной промышленности.

Ключевые слова: соматоформные психические расстройства, алекситимия, качество жизни, атомная промышленность.

Для ссылки: Синеуцкая Е.О., Петров Д.С., Володин Б.Ю., и др. Комплексная оценка клинико-синдромальных и социально-психологических характеристик пациентов с соматоформными расстройствами, работающих в атомной промышленности // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.77-83. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).77-83.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF CLINICAL-SYNDROMIC AND SOCIO-PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SOMATOFORM DISORDERS AND WORKING IN THE NUCLEAR INDUSTRY

SINEUTSKAYA EKATERINA O., ORCID ID: 0000-0002-7253-9828; SPIN-код: 2156-1060, AuthorID: 1173308; Head of the inpatient department, psychiatrist, psychotherapist. Center for the Study of Eating Disorders, Russia, 325589, Moscow, Polesky proezd 16, page 6, e-mail: juna-rom@mail.ru

PETROV DMITRY SERG., ORCID ID: 0000-0002-7869-8643; SPIN-код: 5340-7683, AuthorID: 759678, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Psychological Counseling and Psychotherapy with the course of Psychiatry; Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Russia, Ryazan, st. Vysokovolnaya, 9, e-mail: Petrovds@list.ru

VOLODIN BORIS YURI., ORCID ID: 0000-0001-7355-4483; SPIN-код: 8374-0562, AuthorID: 758056, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Psychological Counseling and Psychotherapy with the course of

Psychiatry; Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Russia, Ryazan, st. Vysokovolt'naya, 9, e-mail: borisvolodin@rambler.ru

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57313158200, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, Doctor of Medical Sciences, professor, vice-Rector for Clinical Work, Head of the Department of General Hygiene of Kazan State Medical University, Russia, Kazan, st. Butlerova, 49, e-mail: alexs_shu@mail.ru

KONOVALOV OLEG EV., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, AuthorID: 250753, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian University of Peoples' Friendship of the Ministry of Education and Science of Russia, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

Abstract. Introduction. The paper presents the results of a study of the quality of life, individual psychological characteristics, clinical and syndromic picture of somatoform disorders of 90 patients admitted for inpatient treatment at the Federal State Budgetary Institution «Central Psychiatric Hospital of the Federal Medical and Biological Agency» of Russia. **Material and methods.** The examination was conducted in two groups of 45 patients: the main group - women employees of nuclear production and the control group, including people working under normal conditions. The assessment of the level of alexithymia, quality of life, individual psychological characteristics of patients and features of the clinical picture of somatoform disorders in patients working in the nuclear industry was carried out. **Results and discussion.** The patients employed in nuclear production mainly suffered from somatized disorder (71.1%), hypochondriac disorder (20.0%) and, most rarely, somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (8.9%). Psychopathological symptoms of somatoform disorders in nuclear industry employees are characterized by asthenic and senestopathic syndromes. The indicators for assessing their quality of life are reduced according to the scales: general health, physical functioning, role-based functioning due to physical condition. Patients working in harmful conditions are at risk due to the high level of alexetimia in somatoform disorders and have difficulties with recognizing emotions, feelings and their verbalization. Focusing on the features of the clinical picture of somatoform disorder and timely identification of the targets of exposure will allow us to develop in more detail the strategy and tactics of specialized care, improve the social adaptation of patients and, as a result, improve their quality of life. **Conclusion.** Employees of nuclear production are in a state of increased responsibility, neuropsychic stress, which increases the risk of neurotic disorders. The state of neuroticism may be aggravated by a high level of alexithymia in this group of patients, which probably leads to the formation and maintenance of somatoform disorders. The results obtained indicate the importance of organizing preventive measures aimed at maintaining the health of personnel working in the nuclear industry.

Keywords: somatoform mental disorders, alexithymia, quality of life, nuclear industry.

For reference: Sineutskaya EO, Petrov DS, Volodin BY, et al. Comprehensive assessment of clinical-syndromic and socio-psychological characteristics of patients with somatoform disorders and working in the nuclear industry. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 77-83. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).77-83.

Введение. Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России обеспечивает полный комплекс медико-санитарных мероприятий в особенно значимых отраслях российской промышленности: Росатом, Роскосмос, предприятия химической и биологической промышленности [1,2,3]. Работники этих производств находятся в состоянии повышенной ответственности, нервно-эмоционального напряжения, что увеличивает риск возникновения невротических расстройств. Ключевая особенность труда персонала, работающего на атомном производстве, заключается в том, что ошибка в выполнении рабочих операций может привести к катастрофическим последствиям [4,5,6,7,8,9]. При этом, до настоящего времени практически отсутствуют сведения о распространенности, клинико-психологической картине нервно-психических расстройств у лиц, занятых на данном виде предприятий [6,10,11,12].

Согласно данным большинство из встречающихся у работников заболеваний могут рассматриваться как психосоматические расстройства [13,14,15,16]. П.Л. Ипатов, В.К. Мартенс, А.В. Сорокин и др. (2003), подчеркивают, что на работников вредного и/или опасного производства воздействуют неблагоприятные факторы, среди которых имеется и радиационный компонент, но особенно значимым для персонала является психологический фактор.

Цель исследования – провести оценку качества жизни, индивидуально-психологических характеристик, дать характеристику клинико-синдромальной картины соматоформных расстройств пациентов, поступивших на стационарное лечение в ФГБУЗ ЦПБ ФМБА России.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ФГБУЗ «Центральная психиатрическая больница Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУЗ ЦПБ ФМБА России). Обследование проводилось в двух группах пациенток: основной (ОГ), состоящей из женщин, работающих во вредных и (или) опасных условиях труда, и контрольной (ГС), состоявшей из лиц, работающих в обычных условиях, не связанных с атомным производством. Каждая группа включала по 45 пациенток в возрасте от 19 до 57 лет. Все респонденты проконсультированы заведующим отделением, осмотрены врачами консультантами – терапевтом, неврологом, эндокринологом. Основным методом исследования – клинико-психопатологический. Диагностика проводилась в соответствии со стандартом Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). Обследуемые пациентки обеих групп страдали соматоформными расстройствами, такими, как: соматизированное расстройство (F 45.0), ипохондрическое расстройство (F 45.2) и

соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F 45.3).

В целях комплексного изучения качества жизни больных, работающих с вредными и/или опасными условиями труда и страдающих соматоформными расстройствами, их личностных особенностей, наряду с клинической оценкой их психологического состояния, нами был использован ряд методов, которые позволяют исследовать разные аспекты психической деятельности: SF-опросник 36 Health Status Survey (SF-36) для оценки качества жизни, Торонтская шкала алекситимии, цветовой тест Люшера для выявления психологического подавления, трудностей, неудовлетворенных потребностей.

Обработка результатов проводилась с применением стандартных программ статистики. При ма-

тематическом анализе был использован критерий достоверности различий: хи-квадрат Пирсона и непараметрический критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмана.

Результаты и их обсуждение. Анализ распространенности и клинико-нозологической структуры соматоформных расстройств выявил, что большинство пациентов обеих групп страдали соматизированным расстройством (71,1% и 48,9%). Далее в порядке убывания следовало ипохондрическое расстройство (20,0% и 33,3%). Реже всего в клинико-нозологической структуре исследуемых групп выявлялась соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (8,9% и 17,8%). Синдромальная характеристика заболеваний у обследованных женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1

Встречаемость клинических синдромов у женщин-работников атомной промышленности и обычного/безопасного труда с диагнозом соматоформных расстройств

Table 1

Occurrence of clinical syndromes in female workers of the nuclear industry and conventional/safe labor with a diagnosis of somatoform disorders

Ведущий синдром	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=45)		p-уровень * -критерия Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
Астенический	45	100%	38	84,4%	p≤0,05
Тревожный	34	75,5%	44	97,8%	p≤0,05
Сенестопатический	31	68,9%	18	40,0%	p≤0,05
Болевой	39	86,7%	35	77,8%	p>0,05
Вегетативный	40	88,9%	43	95,5%	p>0,05

Примечание: Полу жирным шрифтом выделены достоверные значения критерия Фишера. У одной пациентки могло встречаться несколько синдромов в структуре соматоформного расстройства. (* – статистически достоверное отличие)

В основной группе достоверно чаще (p≤0,05), чем в группе сравнения, встречаются астенический (100% и 84,4%) и сенестопатический (68,9% и 40,0%) синдромы. В то же время у пациенток основной группы реже (p≤0,05), чем у пациенток группы сравнения, отмечались тревожные состояния (75,5% и 97,9%). Частота встречаемости болевого (86,7% и 77,8%) и вегетативного (88,9% и 77,8%) синдромов не имела достоверных отличий по группам, вместе с тем наблюдалась тенденция к преобладанию болевого синдрома в основной группе, а вегетативного – в группе сравнения (p>0,05). Результаты исследования качества жизни пациенток представлены в таблице 2.

По шкале «физический компонент здоровья» в группах получены достоверные различия по всем четырем субшкалам («Общее состояние здоровья», «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли»). В группе пациенток, занятых на вредном производстве показатель «Физическое функционирование» был достоверно ниже, чем в группе сравнения (57,6 и 76,2; p≤0,01). Сниженная оценка качества жизни у больных с соматоформными расстройствами, ра-

ботающих на опасном производстве, наиболее выражена по субшкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (21,7 и 43,7; p≤0,01) – в группе сравнения этот показатель в два раза выше.

При сравнительном анализе полученных результатов установлено, что «Интенсивность боли» (31,7 и 53,4; p≤0,01) достоверно чаще ограничивает активность пациенток, занятых на вредном производстве. Также у этих женщин на момент обследования выявлен более низкий показатель, чем у пациенток группы сравнения, по шкале «Общее состояние здоровья» (25,9 и 44,3, соответственно; p≤0,01). При этом, пациентки основной группы ощущают себя энергичнее, чем пациентки группы сравнения, что подтверждается достоверно (практически в 1,5 раза) более высоким показателем в основной группе по подшкале «Жизненная активность» (43,8 и 29,4; p≤0,05).

По субшкале «Психическое здоровье» были получены в основном удовлетворительные оценки при достоверно значимом уровне различий в обеих группах (49,3 и 31,4; p≤0,01), однако пациентки основной группы дали более высокую оценку своему психическому здоровью («хорошее»), вероятно

Сравнительное распределение частоты встречаемости критериев качества жизни у женщин-работников атомной промышленности и обычного/безопасного труда с диагнозом соматоформных расстройств

Table 2

Comparative distribution of the frequency of occurrence of quality of life criteria in women workers of the nuclear industry and ordinary/safe work with a diagnosis of somatoform disorders

Показатель оценки качества жизни по Опроснику «SF-36 Health Status Survey»	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=45)		p-уровень * U-критерия Манна-Уитни
	Оценка в баллах				
	Среднее	Станд. отклонение	Среднее	Станд. отклонение	
Общее состояние здоровья (General Health – GH)	25,9	11,8	44,3	17,7	p≤0,01**
Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	57,6	26,4	76,2	21,8	p≤0,01**
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	21,7	19,9	43,7	32,2	p≤0,01**
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	34,3	34,8	40,2	36,7	p>0,05
Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	44,4	9,9	46,9	10,8	p>0,05
Интенсивность боли (Bodily Pain – BP)	31,7	20,6	53,4	27,1	p≤0,01**
Жизненная активность (Vitality – VT)	43,8	15,5	29,4	15,6	p≤0,05*
Психическое здоровье (Mental Health – MH)	49,3	12,4	31,4	17,8	p≤0,01**

Примечание: ** – p≤0,01, * – p≤0,05 при сопоставлении основной группы с группой сравнения по U-критерию Манна-Уитни

ни

из-за большей степени фиксации на физической составляющей самочувствия.

В оценках «Социального функционирования» (44,4 и 46,9; p>0,05) и «Ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» (34,3 и 40,2; p>0,05) достоверных различий между группами исследуемых пациенток не выявлено.

Обобщая оценку количественных показателей качества жизни, можно сказать, что по четырем («Общее состояние здоровья», «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли») из восьми значимых критериев качества жизни оказались достоверно меньше в основной группе респондентов. Следовательно, пациентки, работающие в условиях атомной промышленности, воспринимают и оценивают глубину и интенсивность физических проявлений соматоформных расстройств гораздо болезненнее, чем пациентки обычного производства.

По психологическому компоненту здоровья, т.е. психологическому благополучию наблюдаются достоверно значимые различия между обследованными группами по 2 субшкалам из 4. Это означает, что «Жизненная активность», которая женщинами основной группы оценивается выше (p≤0,05), и «Психическое здоровье», с другой стороны, в основной группе имеет более высокую балльную оценку (p≤0,01), чем в группе сравнения.

Это служит дополнительным указанием на то, что больные основной группы больше внимания уделяют физической составляющей здоровья, акцентируя внимание на сниженном физическом состоянии органов и систем с утратой способности к

их саморегуляции. В то же время для женщин основной группы характерна негативная установка на игнорирование своего психологического состояния, хотя именно психологическое благополучие во многом определяет уровень работоспособности и мобилизационного потенциала при выполнении производственной деятельности.

В приведенной ниже таблице отражены данные, полученные при помощи Торонтской шкалы алекситимии.

Как видно в таблице 3, в группе пациенток вредного производства с достоверной значимостью (p≤0,05) преобладает выраженная алекситимия (53,3% и 24,4%). Пограничный уровень оценки алекситимии в диапазоне 62 - 74 баллов у пациенток основной группы встречался с более низкой частотой, чем в группе сравнения (20,0% и 42,2%) с достоверным уровнем различий между группами (p≤0,05). Разница по отсутствию алекситимии, характеризующееся набором по шкале TAS менее 62 баллов, не имеет достоверной значимости между исследуемыми группами (p>0,05).

Как известно, цветовой тест Люшера построен по принципу зависимости между предпочтением определенных цветов и актуальным психологическим состоянием обследуемого. Выбор цвета воспроизводит нередко направленность испытуемого на определенный вид деятельности, передает настроение, функциональное состояние, потребности человека, которые остаются неудовлетворенными.

Соответственно интерпретация результатов, полученных по тесту Люшера у сотрудниц атомной промышленности и обычного/безопасного труда с диагнозом соматоформные расстройства, имеет

Сравнительное распределение показателей алекситимии (абс., %) у женщин-работников атомной промышленности и обычного/безопасного труда с диагнозом соматоформных расстройств

Comparative distribution of indicators of alexithymia (abs., %) in female workers of the nuclear industry and ordinary/safe work with a diagnosis of somatoform disorder

Показатель алекситимии, баллы	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=45)		p-уровень *-критерия Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
Выраженная алекситимия (≥ 74 баллов)	24	53,3	11	24,4	$p \leq 0,05$
Пограничный уровень (62–74 балла)	9	20,0	19	42,2	$p \leq 0,05$
Отсутствие алекситимии (≤ 62 баллов)	12	26,7	15	33,3	$p > 0,05$

Примечание: . Полужирным шрифтом выделены достоверные значения критерия Фишера (* – статистически достоверное отличие)

большое значение, поскольку отражает их психологическое состояние, индивидуальные особенности личности, предпочитаемый тип активность и неудовлетворенные потребности (таблица 4).

Величина точного критерия Фишера показала наличие достоверно значимых различий ($p \leq 0,05$) между группами испытуемых по ряду показателей выбора цвета.

Есть существенные различия в выборе красного цвета: в позициях 1, 2 в основной группе красный цвет выбирается чаще, в позициях 7, 8 - реже в основной группе по сравнению с группой сравнения. Красный цвет символизирует потребность в активных действиях, стремление добиться успеха и благополучия в жизни (своеобразное триединство «активность, агрессивность, воля»). Согласно представленным данным, женщины основной

группы более склонны к активности, они стремятся к уверенности в себе, целеустремленности, энергичности, комфорту и активности в жизни, самоконтролю результатов, высокому профессионализму, бодрости, оптимизм, расслабленность. В то же время женщины из группы сравнения достоверно чаще исключают красный цвет, что свидетельствует об их меньшей активности. В исследовании выявлена свойственная им чрезмерная тревожность, нервозность, неудовлетворенность положением в коллективе и результатами своей деятельности.

Выводы. Таким образом, психопатологическая симптоматика соматоформных расстройств у женщин – сотрудников вредного/опасного труда атомной промышленности имеет определенные особенности и проявляется достоверно чаще астеническим и сенестопатическим синдромами. Трево-

Сравнительное распределение частоты встречаемости порядкового места второго выбора основных цветов по тесту Люшера (%) у женщин-работников атомной промышленности и обычного/безопасного труда с диагнозом соматоформных расстройств

Comparative distribution of the frequency of occurrence of the ordinal place of the second choice of primary colors according to the Lusher test (%) in female workers of the nuclear industry and ordinary/safe labor with a diagnosis of somatoform disorders

Цвет по тесту Люшера	1		2		7		8		p-уровень Ф*-критерия Фишера
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС	
	%	%	%	%	%	%	%	%	
1 Синий	2,22	4,44	0	2,22	24,44*	2,22	26,66*	2,22	$p \leq 0,05$
2 Зеленый	13,33	2,22	17,77	4,44	2,22	11,11	2,22	8,88	$p > 0,05$
3 Красный	35,55*	6,66	33,33*	4,44	4,44*	33,33	2,22*	35,55	$p \leq 0,05$
4 Желтый	2,22	11,11	4,44	13,33	15,55	13,33	13,33	11,11	$p > 0,05$

Примечание: Полужирным шрифтом выделены достоверные значения p-уровень Ф*-критерия Фишера. Порядок чисел от 1 до 8 в верхней строке означает № соответствующего порядкового места в ряду выборов. 1 и 2 – предпочтение цвета, 7 и 8 – отвержение цвета

жный синдром в исследуемой группе представлен достоверно реже по сравнению с контрольной.

Качество жизни пациенток с соматоформными расстройствами из основной группы достоверно снижено по оценке: Общего состояния здоровья (General Health – GH), Физического функционирования (Physical Functioning – PF), Рольевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), Интенсивности боли (Bodily Pain – BP). Они склонны в меньшей мере связывать свою жизненную неудовлетворенность с состоянием психического здоровья.

Женщины-сотрудники вредного производства атомной промышленности находятся в группе риска в связи с высоким уровнем алекситимии при соматоформных расстройствах и имеют сложности с распознаванием эмоций, чувств и их вербализацией. В ряду личностных особенностей они, с одной стороны ориентированы на успех, с другой - испытывают дефицит эмоциональной привязанности и недостаток отдыха.

Сосредоточение внимания на особенностях клинической картины соматоформного расстройства и своевременное определение мишеней воздействия позволит более детально разработать стратегию и тактику специализированной помощи, улучшить социальную адаптацию больных и, в итоге, повысить качество их жизни. Полученные результаты говорят о важности организации профилактических мероприятий, направленных на поддержание высокого уровня психофизиологической адаптации персонала, работающего в опасных/вредных производственных условиях.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов В.В., Федотов Д.Д. Динамика взаимоотношений психофизиологической адаптации и психосоматических расстройств в процессе профессиональной деятельности персонала на предприятии с вредными и опасными условиями труда // Медицина экстремальных ситуаций. – 2016. – № 3 (57). – С. 77–87. [Ivanov VV, Fedotov DD. Dinamika vzaimootnoshenij psihofiziologicheskoj adaptacii i psihosomaticheskikh rasstrojstv v processe professional'noj deyatel'nosti personala na predpriyatii s vrednymi i opasnymi usloviyami truda [Dynamics of the relationship between psychophysiological adaptation and psychosomatic disorders in the process of professional activity of personnel at an enterprise with harmful and dangerous working conditions]. Medicina ekstremal'nyh situacij [Medicine of extreme situations]. 2016; 3(57): 77-87. (In Russ.)].
2. Дереча В.А., Балашова С.В. Роль эмоциональной типологии психотравмирующих переживаний личности в оформлении клинической картины соматоформных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – № 1. – С. 23–25. [Derecha VA, Balashova SV. Rol' emocional'noj tipologii psihotravmiruyushchih perezhivanij lichnosti v oformlenii klinicheskoy kartiny somatoformnyh rasstrojstv [The role of emotional typology of psychotraumatic personality experiences in the design of the clinical picture of somatoform disorders]. Social'naya i klinicheskaya psixiatriya [Social and clinical psychiatry]. 2007; 1: 23-25. (In Russ.)].
3. Оганесян Н.М., Геворкян Э.Г., Погосян Э.Г., Мириджанян М.И. Сопоставительный анализ факторов и показателей качества жизни ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – № 2. – С. 15–24. [Oganesyanyan NM, Gevorkyanyan EG, Poghosyanyan EG, Mirijanyan MI. Sopostavitel'nyj analiz faktorov i pokazatelej kachestva zhizni likvidatorov posledstvij avarii na ChAES [Comparative analysis of factors and indicators of the quality of life of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident]. Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost' [Medical radiology and radiation safety]. 2012; 2: 15-24. (In Russ.)].
4. Бобров А.Ф., Кузнецов Л.И., Седин В.И., и др. Методология оценки влияния факторов производственной среды на состояние здоровья работников радиационно-опасных производства // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, №2 – С. 23 –28. [Bobrov AF, Kuznetsov LI, Sedin VI, et al. Metodologiya ocenki vliyaniya faktorov proizvodstvennoj sredy na sostoyanie zdorov'ya rabotnikov radiacionno-opasnyh proizvodstva [Methodology for assessing the influence of factors of the production environment on the health of workers of radio-hazardous production]. Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost' [Medical radiology and radiation safety]. 2021; 66(2): 23-28. (In Russ.)]. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-2-23-28
5. Ипатов П.Д., Мартенс В.К., Сорокин А.В. и др. Профессиональная надежность персонала АЭС: Концепция и технологии количественной оценки, практика управления // Саратов: Издательство Саратовского университета, 2003. – 232 с. [Ipatov PD, Martens VK, Sorokin AV, et al. Professional'naya nadezhnost' personala AES: Konceptsiya i tekhnologii kolichestvennoj ocenki, praktika upravleniya [Professional reliability of NPP personnel: The concept and technologies of quantitative assessment, management practice]. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta [Saratov: Saratov University Press]. 2003; 232 p. (In Russ.)].
6. Идрисов К.А. Соматоформные расстройства в условиях длительной чрезвычайной ситуации: клинико-диагностические и терапевтические подходы // Вестник ЧГУ. Медицина. – 2015. – №3. – С. 60-64. [Idrisov KA. Somatoformnye rasstrojstva v usloviyah dlitel'noj chrezvychajnoj situacii: kliniko-diagnosticheskie i terapevticheskie podhody [Somatoform disorders in a prolonged emergency: clinical, diagnostic and therapeutic approaches]. Vestnik ChGU. Medicina [Bulletin of the ChSU. Medicine]. 2015; 3: 60-64. (In Russ.)].
7. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Промышленная психиатрия в условиях новой социально-экономической реальности // Архив психиатрии. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 46–50. [Dmitrieva TB, Polozhiy BS. Promyshlennaya psixiatriya v usloviyah novej social'no-ekonomicheskoy real'nosti [Industrial psychiatry in the conditions of a

- new socio-economic reality]. Arhiv psihiatrii [Archive of Psychiatry]. 2004; 10(2): 46-50. (In Russ.).
8. Коханов В.П., Краснов В.Н. Психиатрия катастроф и чрезвычайных ситуаций (Теория и практика) // Москва: Практическая медицина, 2008. – 448 с. [Kokhanov VP, Krasnov VN. Psihiatriya katastrof i chrezvychajnyh situacij (Teoriya i praktika) [Psychiatry of catastrophes and emergencies (Theory and practice)]. Moskva: Prakticheskaya medicina [Moscow: Practical Medicine]. 2008; 448 p. (In Russ.).]
 9. Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В. К проблеме нормы и патологии психического здоровья в превентивной профпатологии // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – № 1. – С. 8–16. [Filipov VL, Filippova YuV. K probleme normy i patologii psihicheskogo zdorov'ya v preventivnoj profpatologii [On the problem of the norm and pathology of mental health in preventive occupational pathology]. Medicina ekstremal'nyh situacij [Medicine of extreme situations]. 2015; 1: 8-16. (In Russ.).]
 10. Александровский, Ю.А., Вандыш-Бубко В.В., Васильева А.В. и др. Психиатрия. Краткое издание: национальное руководство. Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства. // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 379-424. [Alexandrovsky YuA., Vandysh-Bubko VV, Vasilyeva AV, et al. [Psychiatry. Short edition: National Guide. Neurotic, stress-related and somatoform disorders]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2021; 379-424. (In Russ.).]
 11. Шишкова И.М., Яковлева Н.В. Здоровье как научная категория // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2016. – № 3. – С. 48-51. [Shishkova IM., Yakovleva NV. Zdorov'e kak nauchnaya kategoriya [Health as a science category]. Nauka Molodykh [Eruditio Juvenium]. 2016; 3:48-51. (In Russ.).]
 12. Карпушкин А.М., Овчинников А.А. Соматоформное расстройство: исторический аспект и актуальное состояние проблемы в современных условиях (литературный обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2021. – № 4 (113). – С. 79-92. [Karpushkin AM, Ovchinnikov AA. Somatoformnoe rasstrojstvo: istoricheskij aspekt i aktual'noe sostoyanie problemy v sovremennyh usloviyah (literaturnyj obzor) [Somatoform disorder: historical aspect and actual state of the problem in modern conditions (literary review)]. Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii [Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology]. 2021; 4(113): 79-92. (In Russ.). DOI: 10.26617/1810-3111-2021-4(113)-79-92
 13. Полубояринов В.Н., Ламожанов М.Л.-Д., Земляников Д.А. и др. Психологические последствия пребывания людей в зоне радиационной опасности // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 80–83. [Poluboyarinov VN, Lamožhanov ML-D, Zemlyannikov DA, et al. Psihologicheskie posledstviya prebyvaniya lyudej v zone radiacionnoj opasnosti [Psychological consequences of people staying in the radiation danger zone]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2014; 1(45): 80-83. (In Russ.).]
 14. Терехина О.В. Жизнестойкость и качество жизни работников атомной промышленности // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 3 (92). – С. 81-87. [Terekhina OV. Zhiznjestojkost' i kachestvo zhizni rabotnikov atomnoj promyshlennosti [Resilience and quality of life of nuclear industry workers]. Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii [Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology]. 2016; 3(92): 81-87. (In Russ.).]
 15. Руженкова В.В., Руженков В.А., Быкова А.А. и др. Деперсонализация и психосенсорные расстройства у лиц молодого возраста, не обращающихся за помощью к психиатру (распространенность, клинические особенности и систематика) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – №1 (26). – С. 70-85. [Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Bykova AA, et al. Depersonalizaciya i psihosensornye rasstrojstva u lic molodogo vozrasta, ne obrashchayushchih'sya za pomoshch'yu k psihiatru (rasprostranennost', klinicheskie osobennosti i sistematika) [Depersonalization and psychosensory disorders amongst young people who do not seek psychiatric help appeal for psychiatrists (prevalence, clinical features and classification)]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2018; 1(26):70-85. (In Russ.).]
 16. Федотов Д.Д., Иванов В.В., Полищук Ю.И. Актуальные вопросы социальной психиатрии и первичная психопрофилактика психосоматических расстройств // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – № 2. – С. 17-25. [Fedotov DD, Ivanov VB, Polishchuk YuI. Aktual'nye voprosy social'noj psihiatrii i pervichnaya psihoprofilaktika psihosomaticheskikh rasstrojstv [Topical issues of social psychiatry and primary psychoprophylaxis of psychosomatic disorders]. Medicina ekstremal'nyh situacij [Medicine of extreme situations]. 2015; 2: 17-25. (In Russ.).]

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРАПОМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

СТАРКОВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID:0000-0001-8945-2529, SPIN-код автора: 9826-8347, Web of Science ResearcherId CAJ-1638-2022, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ЛОР- болезней, Федеральное Государственное Бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский Государственный Медицинский Университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, Рязань, 390000, ул. Высоковольтная д.9, e-mail: starkovalarisa12235@gmail.com
ПИХТИЛЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-1253-9719, SPIN 5895-4781, Web of Science ResearcherId CAJ-1847-2022 ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ЛОР- болезней, Федеральное Государственное Бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский Государственный Медицинский Университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань, Россия, 390000, ул. Высоковольтная, сот 89209616078, д.9 e-mail:pixtileva@gmail.com

Реферат. Введение. Наиболее частой причиной храпа с периодическими остановками дыхания во сне считают обструкцию глотки на уровне мягкого неба. Подобные изменения в мягком небе могут возникать, как вторичный воспалительный процесс при заболеваниях глотки и носа. **Цель исследования** состоит в изучении гистологических изменений в мягких тканях верхних дыхательных путей, у пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна. **Материалы и методы.** Проведены патоморфологические исследования мягких тканей верхних дыхательных путей 57 пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна, резецированных во время увулопалатофарингопластики. **Результаты и их обсуждение.** С помощью морфологических исследований операционного материала, удаляемого у больных с храпом, выявлены изменения практически всех тканей верхних дыхательных путей уже в начальных стадиях заболевания. Наше исследование выявило множественные патологические изменения тканей, характерные для хронического продуктивного неспецифического воспаления, такие как гиперплазия лимфоидной ткани язычной и небных миндалин; многослойный плоский эпителий слизистых желез с ретенцией слизистого секрета; воспалительная инфильтрация всех исследуемых тканей с расширением и полнокровием их сосудов; гипертрофия и атрофия мышечных волокон мягкого неба с фибринозными и жировыми включениями между ними. **Заключение.** Сопоставление результатов клинического, антропологического и гистологического исследований позволяет говорить, что в мягком небе выявлены патологические изменения, характерные для хронического продуктивного неспецифического воспаления.

Ключевые слова: мягкое небо, нижние носовые раковины, гиперплазия язычной миндалины, хронический тонзиллит.

Для ссылки: Старкова Л.Н., Пихтилева Н.А. Патоморфологические изменения верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих храпом и синдромом обструктивного апноэ сна // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.84-89. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).84-89.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS SUFFERING FROM SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROM

STARKOVA LARISA N., ORCID ID: 0000-0001-8945-2529, Web of Science Researcher ID CAJ-1638-2022, C. Med. Sci. Associate Professor, Department of Surgical Dentistry, Maxillofacial Surgery with the course of otorhinolaryngology of the Ryazan State Medical University named after I.P Pavlov, Russia, Ryazan 39000, Vysokovoltnaya 9, e-mail: starkovalarisa12235@gmail.com

PICHTILEVA NATALIA A., ORCID ID: 0000-0003-1253-9719, Web of Science Researcher ID CAJ-1847-2022 Assistant Professor of the Department of Surgical Dentistry, Maxillofacial Surgery with the course of otorhinolaryngology of the Ryazan State Medical University named after I. P. Pavlov, Ryazan, Russia 39000, Vysokovoltnaya 9, com 89209616078, pixtileva@gmail

Abstract. Introduction. The most common cause of snoring with periodic stops of breathing during sleep is considered to be obstruction of the pharynx at the level of the soft palate. Similar changes in the soft palate can occur as a secondary inflammatory process in diseases of the pharynx and nose. **Aim.** The aim of the study is to study histological changes in the soft tissues of the upper respiratory tract, in patients with snoring and obstructive sleep apnea syndrome. **Material and methods.** Pathomorphological studies of soft tissues of the upper respiratory tract of 57 patients with snoring and obstructive sleep apnea syndrome resected during uvulopalatopharyngoplasty were performed. **Results and discussion.** Morphological studies of the soft palate resected in patients with snoring revealed changes in almost all tissues of the upper respiratory tract already in the initial stages of the disease. Our research revealed multiple pathological changes characteristic of chronic productive nonspecific inflammation in the form of hyperplasia of the lymphoid tissue of the lingual and palatine tonsils, multilayered squamous epithelium, mucous glands with retention of mucosal secretions, inflammatory infiltration of all studied tissues with dilation and fullness of their vessels, hypertrophy and atrophy of the muscle fibers of the soft palate with fibrinous and fatty inclusions between them. **Conclusion.** Comparison of the results of clinical, anthropological and histological studies suggests that pathological changes characteristic of chronic productive nonspecific inflammation have been revealed in the soft palate: glandular hyperplasia with retention of mucosal secretions, inflammatory infiltration with vasodilation and fullness of blood vessels, hypertrophy and atrophy of muscle fibers with fibrous and fatty inclusions between them.

Keywords: soft palate, lower nasal concha, lingual tonsil hyperplasia, chronic tonsillitis.

For reference: Starkova LN, Pichtileva NA. Pathomorphological changes of the upper respiratory tract in patients suffering from snoring and obstructive sleep apnea syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 84-89. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).84-89.

Наиболее частой причиной храпа с периодическими остановками дыхания во сне считают обструкцию глотки на уровне мягкого неба в результате утолщения небной занавески [1,2,3], ограничения ее подвижности, приводящие к сужению нижнего отдела носоглотки и зева и вызывающие затруднение носового дыхания при отсутствии препятствий воздушному потоку в полости носа и носоглотки [4,5,6,7]. Подобные изменения в мягком небе могут возникать, как вторичный воспалительный процесс при заболеваниях глотки и носа [8,9,10]. Известна также самостоятельная гипертрофия мягкого неба при отсутствии изменений со стороны уха, горла и носа у больных с гипертрофической конституцией [11]. При создании теоретической модели храпа математическими расчетами выявлена зависимость возникновения храпа от объемной скорости вдоха, длины, диаметра и эластичности сегмента верхних дыхательных путей. Согласно механической теории храпения, фарингеальный стеноз вплоть до полной обструкции

дыхательных путей и акустический феномен – храп также связаны в значительной степени с состоянием мягкого неба [1,2]. Хотя существует также мнение, что наоборот, мягкое небо само подвержено повреждению в результате его вибрации во время длительного храпения [1].

Патоморфологические исследования материалов, резецированных у больных с храпом, выявляют изменения практически всех тканей верхних дыхательных путей даже в начальных стадиях заболевания [12,13]. Зафиксированы нарушения в виде гиперплазии многослойного плоского эпителия, полнокровия кровеносных сосудов, кругло-клеточной инфильтрации стромы, ретенции слизистого секрета, набухания мышечных волокон мягкого неба [14,15,16]. В дальнейшем, также обнаруживалась атрофия железистых и мышечных элементов мягкого неба с замещением их на жировую и соединительную ткани, что сопровождается нарушением движений мягкого неба, особенно в положении лежа [3,13,14,16].



Рис.1 КТ мягкого неба в боковой проекции пациента с храпом и апноэ в положении лежа, при спокойном дыхании.
Fig.1 CT of the soft palate in the lateral projection of a patient with snoring and apnea in the supine position, with calm breathing.



Рис.2 Орофарингоскопическая картина мягкого неба пациента, страдающего храпом и апноэ.
Fig.2 Oropharyngoscopic picture of the soft palate of a patient suffering from snoring and apnea.

Цель исследования состоит в изучении гистологических изменений в мягких тканях верхних дыхательных путей, у пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна.

Материалы и методы. Обследовано 57 больных, по поводу храпа и апноэ. Все пациенты заполняли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для подтверждения клинических признаков храпа, обнаруженных у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, мы провели патоморфологические исследования мягких тканей носоглотки, рото - и гортаноглотки, резецированных у больных во время хирургического

лечения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. Для обработки полученных результатов использовалась прием описательной статистики, а для выявления зависимости между храпом и апноэ и морфологическими находками – коэффициент корреляции Пирсона. Использовался онлайн-сервис STATTECH.

Результаты. У всех 57-ми наших пациентов было проведено морфологическое исследование тканей, подлежащих удалению в результате увуллопалатофарингопластики. У 5-ти пациентов из общего числа оперированных, дополнительно иссекались участки слизистой оболочки и участки

небно - язычной мышцы передних небных дужек, у 3-х других – фрагменты слизистой оболочки и небо-глоточной мышцы боковых валиков глотки, двум пациентам иссекалась слизистая оболочка между-жечного пространства, у 6-ти пациентов - нижние носовые раковины, у 2-х пациентов частичной резекции подлежали участки излишне гипертрофированной по бокам язычной миндалина. Наиболее характерные изменения мягкотканых структур глотки представлены на рисунках 1-2.

При патогистологическом исследовании обнаружены следующие, наиболее часто встречающиеся изменения:

1. В области носовых раковин у 2-х больных выявлены инфильтрация эпителия и подслизистого слоя лейкоцитами.

2. У 4-х других пациентов обнаружено утолщение покровного эпителия с круглоклеточной инфильтрацией слизистой оболочки носа, отечность подслизистого слоя. Явления кавернозной гипертрофии носовых раковин с увеличением числа сосудов, значительным утолщением их стенок у 3-х пациентов.

3. Явления фиброзной гипертрофии, участки склероза и ангиофиброз стромы отмечены у 3-х пациентов с храпом.

4. Слизистые железы нижних носовых раковин гипертрофированы, растянуты переполняющим их секретом, с нарушением его эвакуации и образованием кист у всех 6-ти пациентов с гипертрофией носовых раковин.

Передние небные дужки на гистологическом срезе были представлены пучками отечной мышечной ткани с множественными воспалительными пролифератами. В участках тканей, в состав которых входили боковые валики глотки, обнаружена отечная слизистая оболочка с участками гипертрофированной лимфоидной ткани небных миндалин с явлениями хронического воспаления, местами с очагами гранулирования. Мышечные пучки в зоне боковых валиков глотки были резко утолщены, отечны, отмечена инфильтрация последних лимфоцитами.

Междужечная область была представлена рубцовой тканью с явлениями склероза, полнокровием сосудов и периваскулярными воспалительными инфильтратами.

Язычная миндалина имела признаки гиперплазии с выраженной реакцией макрофагов лимфоидных фолликулов.

В лимфоидной ткани небных миндалин, удаляемых во время увулопалатофарингопластики, у всех 57 пациентов с храпом в сочетании с сонным апноэ определялась неравномерная гиперплазия фолликулов, а в подэпителиальных слоях и явления хронического глубокого паренхиматозного склерозирующего неспецифического воспаления-тонзиллита. Крипты небных миндалин были расширены и заполнены сгущенным экссудатом и бактериями у 28 больных. У 7-ми пациентов из 57-ми была выявлена атрофия многослойного покровного эпителия крипт. Ороговение эпителия миндалин и инфильтрация его лейкоцитами отмечена в 32-х случаях.

Поверхность небных миндалин была представлена грануляционной тканью у 3-х больных. Среди грануляционной лимфоидной ткани у 1-го больного выявлены нити грибов. Разрастание соединительной ткани, периваскулярный склероз с частичной облитерацией лимфоидных сосудов выявлено у 11-ти больных, что обычно характерно для проявлений хронического инфекционно-аллергического процесса в небных миндалинах при хроническом тонзиллите (рис. 7).

В тканях мягкого неба у пациентов с храпом были обнаружены следующие патоморфологические изменения.

1. Слизистая оболочка мягкого неба у всех пациентов, которым проводилась увулопалатофарингопластика, была полнокровна и отечна. В ее толще определялись воспалительные инфильтраты полиморфноклеточного характера, а также гиперплазия слизистых желез (рис.5,6).

2. У 5-ти больных отмечались очаги поверхностного изъязвления слизистой оболочки. Слизистая оболочка была покрыта гипертрофированным многослойным эпителием с явлениями очаговой лимфоцитарной инфильтрации, гиперплазией долек желез (рис.3,4). В подэпителиальном слое и в строме обнаружено скопление лимфоидных полиморфноклеточных пролифератов с примесью эозинофилов, отеком и гиперплазией подслизистых желез (рис.7). Протоки слюнных желез были расширены, переполнены слизью, отдельные протоки, наоборот, были сужены и эпидермизированы. Подслизистые кровеносные сосуды мягкого неба были полнокровны и расширены (рис.5). В мышечных пучках мягкого неба отмечены набухание и инфильтрация их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, тучными клетками (рис.8).

3. Гиперплазия мышечной ткани обнаружена у 29-ти больных. У 26-ти больных отмечалась атрофия и склероз мышечных волокон, которая чередовалась с фиброзной тканью и обильными жировыми прослойками и множественными островками гипертрофированных желез типичного строения (рис.9).

4. При патоморфологическом исследовании язычка, подлежащего резекции вместе с мягким небом, обнаруживались патологические изменения, сходные с таковыми в небной занавеске: у одной части больных (27 пациентов) отмечалась гипертрофия мышечных волокон, у других 25-ти – атрофия мышечной ткани язычка, а у 3-х больных отмечены склеротические изменения мышечных волокон. У всех больных храпом отмечена гиперплазия слизистых желез язычка, а также явления выраженного отека всех его тканей с серозным панваскулитом и многочисленными телеангиоэктазиями.

Морфологические изменения в тканях мягкого неба и небных миндалин у больных храпом, зафиксированные при микрофотосъемке отдельных фрагментов мягкого неба, небной миндалины, выполнены в черно-белом изображении при малом увеличении и представлены на рис. 3-10.

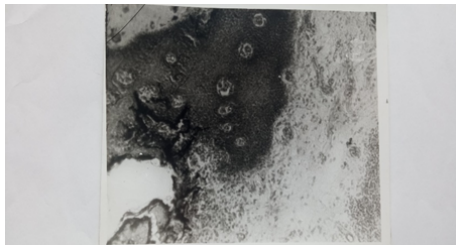


Рис. 3. Участок мягкого неба, резецированный во время проведения увулопалатофарингопластики у больного П, 52 лет. Очаговое утолщение полнокровного эпителия слизистой оболочки мягкого неба за счет акантоза. Одиночные мелкие изъязвления с продуктивным воспалением слизистой. Отек субэпителиальной зоны. Окраска гематоксилином и эозином. X140

Fig. 3 A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient P, 52 years old. Focal thickening of the full-blooded epithelium of the mucous membrane of the soft palate due to acanthosis. Single small ulceration with productive inflammation of the mucosa. Edema of the subepithelial zone. Stained with hematoxylin and eosin. X140

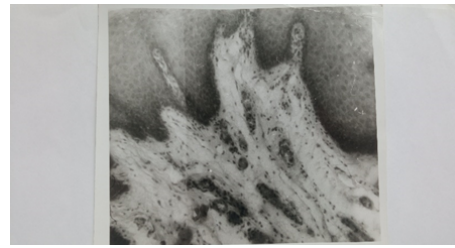


Рис.6. Участок мягкого неба, резецированного во время увулопалатофарингопластики у больного В., 43 лет. Утолщение эпителиального покрова за счет акантозных выростов. Отек и ангиоматоз (пролиферация мелких кровеносных сосудов) подслизистого слоя. Эктазия лимфоидных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig.6. A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient V., 43 years old. Thickening of the epithelial cover due to acantose growths. Edema and angiomatosis (proliferation of small blood vessels) of the submucosal layer. Ectasia of lymphoid vessels. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

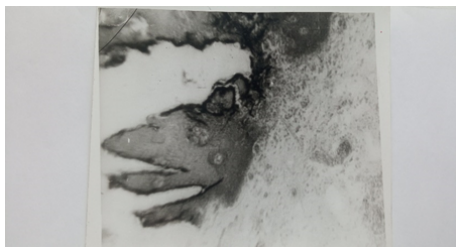


Рис 4. Продолжение фрагмента на рис 1. Участок мягкого неба, резецированный во время увулопалатофарингопластики у больного П.,52 лет. Очаговое утолщение за счет папилломатоза. Изъязвление и неспецифическое продуктивное воспаление с отеком субэпителиальной зоны.

Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig. 4. Continuation of the fragment in Figure 1. A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient P., 52 years old. Focal thickening due to papillomatosis. Ulceration and nonspecific productive inflammation with edema of the subepithelial zone. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

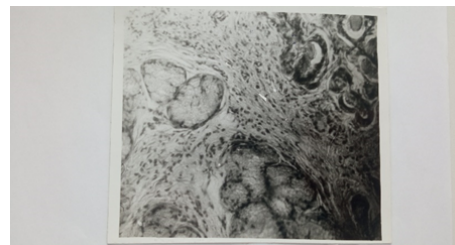


Рис. 7. Небная миндалина больного А., 48 лет. Сочетание гиперпластических процессов (слева в верхнем углу) слизистых желез с их атрофией (нижний правый угол), последняя уплощена, ее секрет застоен. Явления умеренного фиброза стромы (соединительной межучточной ткани) с усилением фибриногенеза, скоплением фибропластов. Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig. 7. Palatine amygdala of patient A., 48 years old. A combination of hyperplastic processes (upper left corner) of the mucous glands with their atrophy (lower right corner), the latter is flattened, its secret is stagnant. Phenomena of moderate fibrosis of the stroma (connective tissue) with increased fibrinogenesis, accumulation of fibroblasts. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

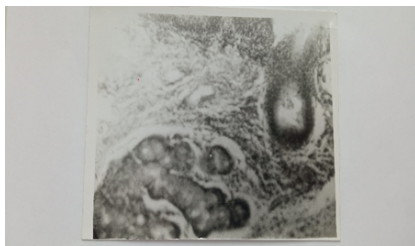


Рис.5. Участок мягкого неба, резецированного во время проведения увулопалатофарингопластики у больного С., 64 лет. Гиперплазия подслизистых слюнных желез мягкого неба. Отек и продуктивное воспаление в подслизистой основе. Слюнная железа в подслизистом слое представляется расширенной, ее проток эктазирован.

Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig.5. A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient S., 64 years old. Hyperplasia of the submucosal salivary glands of the soft palate. Edema and productive inflammation in the submucosal base. The salivary gland in the submucosal layer appears expanded, its duct is ectatized. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

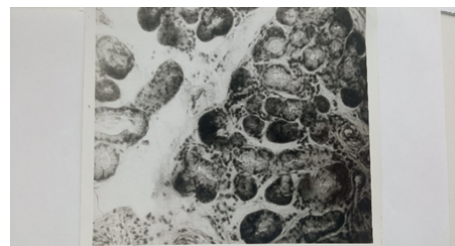


Рис. 8. Участок мягкого неба, резецированного во время проведения увулопалатофарингопластики у больного А., 48 лет. Гиперплазия малых слюнных желез мягкого неба с проявлениями продуктивного воспаления как в самой слюнной железе, так и перифокально, вокруг нее. X140.

Fig. 8. A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient A., 48 years old. Hyperplasia of the small salivary glands of the soft palate with manifestations of productive inflammation both in the salivary gland itself and perifocally, around it. X140.



Рис. 9. Участок мягкого неба, резецированного во время увулопалатофарингопластики у больного П., 42 лет. Мышечная ткань мягкого неба с появлениями выраженного отека и атрофией мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig. 9. A section of the soft palate resected during uvulopalatopharyngoplasty in patient P., 42 years old. Muscle tissue of the soft palate with manifestations of pronounced edema and atrophy of muscle fibers. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

Обсуждение результатов. Проведенные патоморфологические исследования резецированных тканей пациентов, страдающих храпом с синдромом обструктивного апноэ сна, позволяют установить, что во всех случаях выявляются множественные патологические изменения, характерные для хронического продуктивного неспецифического воспаления в области мягкого неба и его язычка, небных и язычной миндалин, а также носовых раковин. Общими из них являются гиперплазия лимфоидной ткани язычной и небных миндалин, гиперплазия многослойного плоского эпителия, слизистых желез с ретенцией слизистого секрета, воспалительная инфильтрация всех исследуемых тканей с расширением и полнокровием их сосудов, гипертрофия и атрофия мышечных волокон мягкого неба с фибринозными и жировыми включениями между ними.

По мнению В.М.Шевцова(1973), А.Ф. Караса (1991), А.К. Покотиленко (1993), эти хронические воспалительные изменения верхних дыхательных путей могут приводить к утолщению небной занавески, носовых раковин, язычной миндалины, значительно сужая просвет носоглотки, а также рото- и гортаноглотки, вызывая храп.

Заключение. Сопоставление результатов клинического, антропологического и гистологического исследований, позволяет говорить, что в мягких тканях носа и глотки выявляются патологические изменения, характерные для хронического продуктивного неспецифического воспаления: гиперплазия желез с ретенцией слизистого секрета, воспалительная инфильтрация с расширением и полнокровием сосудов, гипертрофия и атрофия мышечных волокон с фибринозными и жировыми включениями между ними.

Наши патоморфологические исследования показали, что у больных храпом и синдромом обструктивного апноэ сна выявляется патология мягкого неба воспалительно-гипертрофического характера, что объясняет сужение воздухоносного пути на уровне глотки.

Прозрачность исследования. Исследования проводились в рамках диссертационных исследований «Хирургическое лечение храпа в анатомо-клиническом освещении» 2005 г. и «Влияние первичного храпа

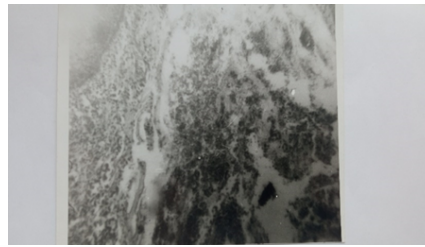


Рис. 10. Небная миндалина больного С., 54 лет. Крупноклеточная инфильтрация субэпителиальной зоны и гиперплазированный отечный фолликул. Окраска гематоксилином и эозином. X140.

Fig. 10. Palatine amygdala of patient S., 54 years old. Large-cell infiltration of the subepithelial zone and hyperplastic edematous follicle. Stained with hematoxylin and eosin. X140.

и синдрома обструктивного апноэ сна на слуховую и тубарную функции», с одобрением локального этического комитета Федерального Государственного Бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский Государственный Медицинский Университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России (протокол №2 от 07.10.2016 г), и с подписанием пациентами добровольного информационного согласия.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Исследование не имело спонсорской поддержки, авторы не получали гонорар за исследование. Авторы несут ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательный вариант рукописи одобрен всеми авторами. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ // Петрозаводск: Издательство ПГУ. 1994. - 1984 с. [Silber A.P. Sindromy sonnogo apnoe [Sleep apnea syndromes]. Petrozavodsk: Izdatelstvo PGU [Petrozavodsk: PGU Publishing House]. 1994. - 1984 p. (in Russ)].
2. Пихтилева Н.А., Старкова Л.Н. Первичный храп и синдром обструктивного апноэ сна как факторы развития слуховых и тубарных нарушений // Фундаментальные аспекты психического здоровья. – 2018, № 4. - С.42-44. [Pikhtileva NA, Starkova LN. Pervichnyi hrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna kak factory razvitiya sluhovyh i tubarnyh narusheniy [Primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome as factors of development of auditory and tubar disorders]. Fundamentalnye aspekty psicheskogo zdoroviya [Fundamental aspects of mental health]. 2018; 4: 42-44. (in Russ)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnyy-hrap-i-sindrom-obstruktivnogo-apnoe-sna-kak-factory-razvitiya-tubarnyh-i-sluhovyh-narusheniy>
3. Шевцов В.М. Гиперплазия мягкого неба (клиника, гистофизиология и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ленинград. – 1973. - 20 с. [Shevtsov VM. Giperplaziya myagkogo nyeba (klinika, gistofiziologiya i lechenie): avtoref. dis. ...d-ra med.nauk [Soft palate hyperplasia (clinic, histophysiology and treatment) abstract of the doctoral dissertation]. – Leningrad. 1973.-20 p. (in Russ)]. <https://rusist.info/book>

4. Мелехин А.И. Специфика применения когнитивно-поведенческой психотерапии «третьей» волны при лечении хронической бессонницы [Электронный ресурс] // Мелехин А.И. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2018. - Т.6, №2(21). Доступно по: <http://humjournal.rzgm.ru/art&id=328>. Ссылка активна на 20.10.2022. [Melekhin AI. Specifica primeneniya kognitivno-povedencheskoy psyhoterapii "tretney" volny pri lechenii hronicheskoy bessonicy [Specifics of the use of cognitive-behavioral psychotherapy of the third wave in the treatment of chronic insomnia] [Electronic resource]. Lichnost v menyayushchemsya mire: zdorovie, adaptaciya, razvitie [Personality in a changing world: health, adaptation, development]. 2018; T.6(2(21)). (In Russ)]. DOI:10.23888/humJ20182361-389
5. Овчинников Ю.М., Фишкин Д.В., Свистушкин В.М. Методы комплексного обследования и хирургического лечения больных с храпом и синдромом апноэ во сне // Рос. Оториноларингология - 2003.- № 4(7). - С.168-170. [Ovchinnikov YuM, Fishkin DV, Svistushkin VM. Metody kompleksnogo obsledovaniya i hirurgicheskogo lecheniya bolnyh s hrapom i sindromom apnoe vo sne [Methods of complex examination and surgical treatment of patients with snoring and sleep apnea syndrome]. Ros. Otorhinolaringologiya [Ros. Otorhinolaryngology]. - 2003; 4(7):168-170. (In Russ)].
6. Старкова Л.Н. Хирургическое лечение храпа а анатомо-клиническом освещении диссертация канд. мед. наук / Л.Н. Старкова. – Москва. - 2005.- 137 с. [Starkova LN. Hirurgicheskoe lechenie hrapa v anatomo-klinicheskom osveshchenii: dissertacia kand.med.nauk [Surgical treatment of snoring in anatomical and clinical illumination: dissertation of Candidate of Medical Sciences]. Moscow. 2005; 137. (in Russ)]. URL: <https://www.dissercat.com/content/khirurgicheskoe-lechenie-khrapa-v-anatomo-klinicheskom-osveshchenii>
7. Старкова Л.Н., Пихтилева Н.А. Влияние храпа на состоянии тубарной функции у пациентов с первичным храпом и СОАС // Фундаментальные аспекты психического здоровья. - 2019. - №1.- с.38-41. [Starkova LN, Pikhileva NA. Vliyanie hrapa na sostoyanie tubarnoy funktsii u pacientov s pervichnym hrapom [The influence of snoring on the state of tubar function in patients with primary snoring and OSA]. Fundamentalnye aspekty psyhicheskogo zdoroviya [Fundamental aspects of mental health]. 2019; 1: 38-41. (in Russ)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-hrapa-na-sostoyanie-tubarnoy-funktsii-u-bolnyh-pervichnym-hrapom-i-sindromom-obstruktivnogo-sonnogo-apnoe>
8. Панин В.И., Пихтилева Н.А. Первичный храп и слуховая дисфункция // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2015. - №4. - с.84-88. [Panin VI, Pikhileva NA. Pervichnyi hrap i sluhovaya defunksiya [Primary snoring and auditory dysfunction]. Vestnik RUDN, serya Medicina [Bulletin of the RUDN, Medicine series]. 2015; 4: 84-88. (in Russ)]. URL: <https://rucont.ru/efd/407575>
9. Пихтилева Н.А., Старкова Л. Н. Первичный храп и синдром обструктивного апноэ сна как факторы развития слуховых и тубарных нарушений // Фундаментальные аспекты психического здоровья. - 2018.- №4.- С. 42- 44. [Pikhileva NA, Starkova LN. Pervichnyi hrap i syndrome obstruktivnogo apnoe sna kak factory razvitiya sluhovyh i tubarnykh narusheniya [Primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome as factors of development of auditory and tubar disorders]. Fundamentalnye aspekty psyhicheskogo zdoroviya [Fundamental aspects of mental health]. 2018; 4: 42-44. (in Russ)]. URL: cyberleninka.ru/article/n/pervichnyy-hrap-i-sindrom-obstruktivnogo-apnoe-sna-kak-factory-razvitiya-tubarnykh-i-sluhovyyh-narusheniya
10. Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., и др. Влияние ринохирургии на тяжесть синдрома обструктивных апноэ сна // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. - 2015. - №3. - С.106-110. [Tardov MV, Kunelskaya NL, Turovsky AB, et al. Vliyanie rynohirurgii na tyazhest syndroma obstruktivnyh apnoe sna [The influence of rhinosurgery on the severity of obstructive sleep apnea syndrome]. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova [Russian Biomedical Bulletin named after Academician I.P. Pavlov]. 2015; 3: 106-110. (in Russ)]. URL: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20153106-110>
11. Цукерберг Л.И., Нерсесян С.А. Состояние Лор-органов у больных с синдромом апноэ во сне и методы хирургического лечения // Вестник оториноларингологии. -1996.-№3.- С.42-43. [Zuckerberg LI, Nersesyan SA. Sostoyanie Lor-organov u bolnyh s sindromom vo sne i metody hirurgicheskogo lecheniya [The state of ENT organs in patients with sleep apnea syndrome and methods of surgical treatment]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 1996; 3: 42-43. (in Russ)]. URL: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article>
12. Афанасьев Ю.А., Юрина Н.А., Винников Я.А. и др. Гистология // Москва: ГЭОТАР- Медиа. - 2014. - 800с. [Afanasyev YuA, Yurina NA, Vinnikov YaA, et al. Histologiya [Histology]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2014; 800. (in Russ)]. ISBN9785970429525
13. Елизарова Л.Н., Ракша А.П., Гринчук В.И. Клинико-морфологическая характеристика мягкого неба у больных с хронической ринопатией // Вестник оториноларингологии. -2005. - №3 - С.20-24. [Elizarova LN, Raksha AP, Grinchuk VI. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika myagkogo nyeba u bolnyh s hronicheskoy ronhopatiey [Clinical and morphological characteristics of the soft palate in patients with chronic ronchopathy]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2005; 3: 20-24. (in Russ)]. <http://elib.fesmu.ru/elib/Article>
14. Покотиленко А.К., Минин Ю.В. Патоморфологические особенности тканей мягкого неба у лиц, страдающих храпом и обструктивным апноэ во сне // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1993. - №1. - С. 21. [Pokotilenko AK, Minin YuV. Patomorfologicheskie osobennosti tkaney myagkogo nyeba u lic, stradayushchih hrapom i obstruktivnym apnoe vo sne [Pathomorphological features of soft palate tissues in persons suffering from snoring and obstructive sleep apnea]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh bolezney [Journal of ear, nasal and throat diseases]. 1993; 1: 21. (in Russ)].
15. Грачева М.С. Некоторые данные об иннервации мягкого неба // Вестник оториноларингологии. - 1961. - №6.- С.11-16. [Gracheva MS. Nekotorye dannye ob innervacii myagkogo nyeba [Some data on innervation of the soft palate]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 1961; 6: 11-16. (in Russ)].
16. Карась А.Ф., Минин Ю.В. Электронно-микроскопическое исследование мышечной ткани мягкого неба у больных при храпе// Журнал ушных, носовых, горловых болезней. - 1991. - №6. - С32-36. [Karas AF, Minin YuV. Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie myshechnoy tkani myagkogo nyeba u bolnyh pri hrape [Electron microscopic examination of the muscle tissue of the soft palate in patients with snoring]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh bolezney [Journal of ear, nasal, throat diseases]. 1991; 6: 32-36. (in Russ)].

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; канд.мед.наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: aidasad@mail.ru

ПИЛИПЧУК СВЕТЛАНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0004-5164-8146; студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: pilipchuk-svetlana@mail.ru

ШАЙДУЛЛИНА ДИАНА МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0792-062X; студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: shaidullina2017@mail.ru

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru

ХАБИБУЛЛИНА РАМЗИЯ ТАЛГАТОВНА, ORCID ID: 0009-0002-4037-603X; зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», 420127, Россия, Казань, ул. Максимова, 34/24, e-mail: ramt69@mail.ru

КОЗЛОВА АЙГУЛЬ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171; зав. отделом предлучевой топометрической подготовки ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29, e-mail: aigoul@mail.ru

Реферат. Введение. Артериальную гипертензию стоит рассматривать как гетерогенное заболевание, в основе развития которого находятся взаимодействия генетических, эпигенетических, метаболических и средовых факторов. Ошибки в эпигенетических механизмах могут привести к развитию артериальной гипертензии. Поэтому в настоящее время к изучению эпигенетических факторов приковано внимание многих специалистов. **Цель исследования** – провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие артериальной гипертензии. **Материал и методы.** Осуществлен обзор современной литературы по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие артериальной гипертензии. **Результаты и их обсуждение.** Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, конфигурация гистонов, некодирующие рибонуклеиновые кислоты и пространственная организация генетического материала в ядре. В настоящее время появляется всё больше данных, что эпигенетические факторы участвуют в изменении фенотипа эндотелия сосудов в ответ на воздействие средовых факторов. Специфическими модификациями гистонов может контролироваться экспрессия эндотелиальной NO-синтетазы, нарушения продукции оксида азота приводят к преобладанию вазоконстрикции и повышению артериального давления. Получены данные, что модификации гистонов способны модулировать экспрессию генов в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к увеличению общего периферического сопротивления сосудов, что также является одним из механизмов развития артериальной гипертензии. **Выводы.** Эпигенетические факторы играют важную роль в процессе развития артериальной гипертензии наряду с генетическими, метаболическими, электролитными, средовыми факторами. Их изучение имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания и мишеней для его фармакотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эпигенетические факторы, генетические факторы.

Для ссылки: Садыкова А.Р., Пилипчук С.А., Шайдуллина Д.М., и др. Влияние генетических и эпигенетических факторов на развитие артериальной гипертензии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.90-196. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).90-96.

THE IMPACT OF GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

SADYKOVA AIDA R., ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, tel.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: aidasad@mail.ru

PILIPCHUK SVETLANA A., ORCID ID: 0009-0004-5164-8146; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: pilipchuk-svetlana@mail.ru

SHAI DULLINA DIANA M., ORCID ID: 0000-0003-0792-062X; Student of Kazan State Medical University, Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: shaidullina2017@mail.ru

MAKAROV MAXIM A., ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, tel.: +7 (843) 236-93-03, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru

KHABIBOULLINA RAMZIYA T., ORCID ID: 0009-0002-4037-603X; Deputy Chief Physician of the City Clinical Hospital №11, 34/24 Maximov Str., 420127, Kazan, Russia, e-mail: ramt69@mail.ru

Abstract. Introduction. Arterial hypertension should be considered as a heterogeneous disease, the development of which is based on the interaction of genetic, epigenetic, metabolic and environmental factors. Mistakes in epigenetic mechanisms can lead to the development of arterial hypertension. Therefore, at present, the attention of many specialists is riveted to the study of epigenetic factors. **Aim.** To analyze the results of modern research on the problem of epigenetic factors influencing the development of hypertension. **Material and methods.** Review of publications on genetic and epigenetic factors influencing the development of hypertension was carried out. **Results and discussion.** The main epigenetic mechanisms are deoxyribonucleic acid methylation, histone configuration, non-coding ribonucleic acid, and the spatial organization of genetic material in the nucleus. Currently, there is more and more evidence that epigenetic factors are involved in changing the phenotype of the vascular endothelium in response to environmental factors. Specific modifications of histones can control the expression of endothelial NO-synthetase, disturbances in the production of nitric oxide lead to the predominance of vasoconstriction and an increase in blood pressure. Data have been obtained that histone modifications are able to modulate gene expression in vascular smooth muscle cells, which leads to an increase in total peripheral vascular resistance, which is also one of the mechanisms for the development of arterial hypertension. **Conclusion.** Epigenetic factors also influence the development of arterial hypertension along with genetic, metabolic, electrolyte, and environmental factors. This is important for identifying biological markers for the development of this disease and targets for its pharmacotherapy.

Key words: arterial hypertension, epigenetic factors, genetic factors.

For reference: Sadykova AR, Pilipchuk SA, Shaidullina D et al. The impact of genetic and epigenetic factors on the development of arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 90-96.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).90-96.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является независимым и распространенным предиктором многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут существенно снизить качество жизни, нанести серьезный ущерб здоровью и привести к смерти широких масс населения. АГ стоит рассматривать как гетерогенное заболевание, в основе развития которого находятся взаимодействия генетических, метаболических и средовых факторов, таких как возраст, этническая принадлежность, вредные привычки, масса тела, пол и др. [1]. Несмотря на то, что за последние десятилетия был внедрен широкий спектр антигипертензивных патогенетических методов лечения, более чем у половины всех пациентов с АГ до сих пор не контролируется артериальное давление (АД). Поэтому в настоящее время внимание ученых направлено на более подробное изучение эпигенетических факторов развития данного заболевания [2].

Цель исследования. Провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие АГ.

Материалы и методы. Анализ данных современных исследований по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие АГ. Источники: PubMed, NCBI (National Library of Medicine), Curr Genomics.

Результаты и их обсуждение. Эпигенетические механизмы контролируют экспрессию генов без изменения последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Они обеспечивают связь между генотипом и фенотипом, необходимы для нормальной реализации функций клеток. Эти механизмы направлены на предотвращение геномной нестабильности, то есть высокой частоты мутаций в геноме, участвуют в инактивации X-хромосомы, гетерохроматинизации, геном импринтинге и др. Е.Л. Паткин с соавт. считают, что индивидуальные колебания и возникновение уникальных особенностей клеток и тканей при идентичном генетическом материале возникают вследствие эпигенетического репрограммирования. Это процесс взаимодей-

ствия генотипа организма с окружающей средой, в результате которого формируется фенотип [3]. Основными эпигенетическими механизмами, посредством которых регулируется экспрессия генов являются метилирование ДНК, конфигурации гистонов, некодирующие рибоксинуклеиновые кислоты (РНК) и пространственная организация генетического материала в ядре [4].

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к 5'-углероду цитозина к цитозин-фосфо-гуанину (СрG) динуклеотиду, образуя 5-метилцитозин (5mC). Это препятствует связыванию транскрипционных факторов с промоторами генов, приводя к изменению процесса транскрипции. В зависимости от локальной плотности метильных групп на промоторе, экспрессия генов может как подавляться, так и стимулироваться [5]. Позднее были открыты механизмы деметилирования. Пассивное отщепление 5mC происходит за счет отсутствия метилазной активности после репликации ДНК. Так, новосинтезированная нить ДНК не содержит метильных групп, а при последующем синтезе новых цепей, ДНК будет полностью деметилированной [6]. Активное деметилирование осуществляется с помощью особых ферментов Ten-Eleven Translocation (TET) - TET1, TET2 и TET3 – ключевых ферментов, вовлеченных в окисление метильной группы 5mC и проходит независимо от репликации. Ферментативное отщепление 5mC - аэробный процесс, кофактором для TET служат аденозинтрифосфат и соли аскорбиновой кислоты [7]. Помимо участия в активном деметилировании была обнаружена связь между активностью ферментов семейства TET и длиной теломер в эмбриональных стволовых клетках [8]. Паттерны метилирования также могут изменяться при разных заболеваниях и стрессе, как показано в метилировании промоторов генов-супрессоров злокачественных новообразований [9]. В исследовании Smolarek I. et al. было выявлено повышение уровня 5mC в клетках периферической крови больных уже с первой стадией АГ, это открывает возможность использовать 5mC

и другие эпигенетические маркеры в ранней диагностике АГ [10]. Функционально метилирование ДНК подавляет транскрипцию, поэтому гиперметилирование ДНК приводит к “молчанию” генов [11]. Исследование тканевых паттернов метилирования ДНК в ведущих CpG-сайтах, ассоциированных с сигнальными SNP (single nucleotide polymorphism), показало, что метилирование ДНК тесно коррелирует с паттернами метилирования различных тканей (печень, мышцы, висцеральный жир), хотя эти результаты указывают на то, что уровни метилирования в крови могут служить показателем паттернов метилирования в других тканях, необходимы дальнейшие исследования для изучения этой корреляции с нефронами, как вовлеченными в развитие АГ клетками [12].

Гистоны — это семейство высококонсервативных, положительно заряженных белков, вокруг которых закручена отрицательно заряженная ДНК, образуя нуклеосомы — комплекс белок+ДНК, дающие возможность упаковывать ДНК в ядре [13]. Их хвосты, и глобулярные домены гистонов могут подвергаться множественным посттрансляционным модификациям, образуя так называемый гистоновый код [14]. Прикрепление и отщепление под действием ферментов (ацетилаза, метилтрансфераза, деметилаза, аденозиндифосфат-рибозилтрансфераза, убиквитин-лигаза, фосфатазы, деубиквити-наза) различных функциональных групп к гистонам меняют взаимодействие ДНК с различными транскрипционными факторами и РНК-полимеразами [15]. Интересно, что метилирование по H3 лизина 9 позволяет связываться с гетерохромодомным белком 1, что приводит к репрессии транскрипции. А метилирование по H3 лизина 4 блокирует связывание репрессора транскрипции, а также ремоделирование нуклеосом и деацетилазу, что приводит к транскрипции [16]. Метилтрансфераза - разрушитель теломерного сайленсинга 1 (Disruptor of telomeric silencing (DOT-1)) стимулирует гиперметилирование гистонов, что коррелирует со снижением транскрипции фактора роста соединительной ткани, повышением внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и изменениями в чувствительности кровеносных сосудов к вазоконстрикторам, что приводит к развитию АГ [17].

Таким образом, нарушения в эпигеномной регуляции могут иметь неблагоприятные последствия для тканей и органов и приводить к развитию заболеваний. При АГ выявлены различные эпигенетические механизмы, включая метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоляцию [18]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что эпигенетические факторы (метилирование ДНК и модификации гистонов) участвуют в изменении фенотипа эндотелия сосудов в ответ на воздействие средовых факторов [19]. Повышение АД и развитие гипертонии были связаны с изменениями в метилировании ДНК в нескольких исследованиях. Так, Richard M.A. et al. проанализировали поперечные ассоциации систолического и диастолического АД

с метилированием ДНК в геноме, полученным из крови, измеренным у 17010 человек европейского, афроамериканского и испаноязычного происхождения, и идентифицировали 13 реплицированных сайтов CpG, которые были значительно связаны с АГ [20]. В исследовании Liang M. et al. было обнаружено, что делеция Af17 фактора транскрипции, приводит к усилению метилирования гистона H3K79, снижению функции натриевого котранспортера в почечных канальцах, увеличению экскреции натрия и, следовательно, объема мочи, что приводит к снижению АД [21]. Помимо этого, стимуляция β 2-адренорецепторов снижает экспрессию гена WNK4, регулятора реабсорбции натрия, что способствует развитию чувствительной к соли гипертонии [22]. При этом метилирование ДНК может регулировать несколько генов, имеющих отношение к регуляции АД. Например, промотор экспрессии 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, которая предотвращает аномальную стимуляцию минералокортикоидных рецепторов глюкокортикоидами в дистальном извитом канальце нефрона, обратно коррелирует со степенью метилирования этого гена [23].

Показано, что экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая играет решающую роль в регуляции сосудистого тонуса, может контролироваться специфическими модификациями гистонов, такими как ацетилированный гистон H3 лизин 9, гистон H4 лизин12 и ди- и триметилированный лизин [24]. Нарушения синтеза эндотелиального NO приводят к преобладанию вазоконстрикции, что способствует повышению АД. При этом проводились исследования, направленные на изучение также генетических аспектов регуляции eNOS. Так Farbood Z. et al. изучали связь некоторых гаплотипов eNOS и предрасположенности к АГ. Авторы считают, что более эффективен подход, согласно которому восприимчивость к заболеванию обуславливает совокупность воздействий генетических маркеров в виде гаплотипов, а не отдельных полиморфизмов. В данном исследовании были выявлены парные гаплотипы, ассоциированные с высоким риском развития АГ (786C/922A, 786C/922G, 786C/4a, 786C/894 T, 922A/4a и 922G/4a) и гаплотипы с обратной связью, то есть обладающие защитными эффектами против развития АГ (786 T/922A, 786 T/922G, 786 T/894 T и 922A/4b) [25]. Кроме влияния на сосудистый тонус, воспаление, окислительный стресс, ангиогенез, свертывание крови ацетилирование гистонов также участвует в патологических процессах, связанных со старением эндотелиальных клеток сосудов и нарушением их метаболизма [26].

Важную роль в патогенезе АГ играют и гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, которые способны изменять свой тонус и сокращаться под действием факторов окружающей среды и стрессе, что может контролироваться эпигенетическими модификациями. [27,28]. А исследования Li L. et al. показали, что изменение внутренней жесткости ГМК сосудов способствует развитию гипертонии [29].

Приводятся данные, что одним из главных регуляторов пластичности ГМК сосудов является TET2, фермент деметилирования ДНК [30]. Подавление этого фермента ведет к снижению экспрессии сократительных маркеров (миокардин, сывороточный фактор ответа, тяжелая цепь миозина 1) и увеличению пролиферативных маркеров (крупноподобный фактор 4, тяжелая цепь миозина 10), что приводит к расслаблению ГМК сосудистой стенки, в то время как гиперэкспрессия TET2 приводит к сокращению ГМК сосудов. При этом TET2 связывается с промоторами сократительных маркеров, то есть играет определенную роль в деметилировании сократительных генов. Известно, что модификации гистонов также способны модулировать экспрессию генов в ГМК сосудов [31]. Zhou N., Lee J.J. в своем исследовании показали, что повышенная регуляция фактора сывороточного ответа / миокардина в ГМК сосудов опосредует сопротивление мышечной стенки аорты при гипертензии, что указывает на значимую роль этого сигнального пути в регуляции АД [32].

По-прежнему пристальное внимание уделяется изучению генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, хорошо известно, что ангиотензинпревращающий фермент кодируется геном ACE, который состоит из 28 экзонов и 25 интронов. Полиморфизм вставки/делеции (I/D) ACE расположен в некодирующей области гена, однако имеются данные, что аллель D связан с повышенной активностью этого гена в сыворотке крови [33]. Указывается, что полиморфизм ACE I/D связан с эссенциальной гипертензией в африканской и китайской популяциях [34]. Однако это противоречит данным исследований других популяций, что свидетельствует о значительной неоднородности, связанной, вероятно, с этнической принадлежностью и происхождением исследованных групп, а также говорит о возможном влиянии внешних факторов, под действием которых запускаются механизмы экспрессии генов. Исследования, проведенные в разных популяциях, показали ассоциацию полиморфизма M235T гена ангиотензина и других генетических маркеров генов РААС с уровнем АД и риском развития АГ [35,36]. Также эффекты эпигеномной регуляции системы РААС были широко протестированы на животных с моделью системной гипертензии [37]. Бисульфатное секвенирование генома экспериментальных животных выявило, что промотор гена, кодирующего рецептор ангиотензина 1A (Atgr1a) у животных с моделью АГ гипометилирован. При этом метилирование специфических участков Atgr1a снижает его экспрессию, что предупреждает повышение АД [38]. В исследовании Li W., Liu Ch была выявлена значительная связь между полиморфизмом -344T/C в гене CYP11B2, кодирующем альдостеронсинтазу, и АГ. Но механизм влияния полиморфизма гена альдостеронсинтазы на повышение АД и развитие АГ остается неясен.

Важную роль в регуляции РААС и, следовательно, уровня АД по данным последних исследова-

ний в области эпигенетики играют микроРНК. Это небольшие молекулы, транскрибируемые с геномной ДНК, которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством РНК-интерференции. Ромакина с соавт. выявили, что после окончательного процессинга микроРНК образуется активный комплекс РНК-белок, который способен подавлять трансляцию с данной микроРНК, путем связывания с определенными комплементарными сайтами. Это обеспечивает подавление экспрессии генов [39,40]. Совокупность микроРНК, закодированных в геноме человека, образуют обширную регуляторную сеть, обеспечивающую протекание важнейших патофизиологических процессов, таких, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз клеток. Нарушения микроРНК-регуляции вносят вклад в развитие широкого спектра заболеваний, одним из которых может являться АГ. Сообщается, что микроРНК могут воздействовать на определенные части РААС, регулировать уровень и гомеостаз ее компонентов (ангиотензинпревращающий фермент 1, 2, рецептор ангиотензина 2 типа), приводя к гиперактивации РААС [41]. В последние годы активно идентифицируются различные микроРНК, известно, что одни из них отрицательно коррелируют с уровнем АД (например, микроРНК-21, микроРНК-143, микроРНК-145), в то время как экспрессия других микроРНК вызывает прямо противоположный эффект (например, микроРНК-9, микроРНК-126 и микроРНК-133) [42,43]. Интригующие результаты получены в исследованиях на спонтанно гипертензивных крысах, у которых были обнаружены нарушения регуляции некоторых микроРНК. При этом уровень их экспрессии отрицательно коррелировал с уровнем АД [44]. Это позволяет говорить о микроРНК как о важном компоненте в регуляции РААС и рассматривать их в качестве возможной мишени фармакотерапии АГ.

Li L. et al. ранее обнаружили, что нарушение микроРНК 202-3p-регуляции экспрессии рецептора sST2 для интерлейкина-33 (IL-33) способствует развитию АГ [45]. В своем новом исследовании авторы измерили уровни экспрессии микроРНК-202-3p в крови пациентов с АГ и здоровых с использованием специальных тестов, выявив значительно высокие уровни в случаях АГ по сравнению с контролем (кратность изменения= 3,58, $p < 0,001$). При этом уровни микроРНК-202-3p отрицательно коррелировали с экспрессией sST2 в крови здоровых обследуемых. Предполагается, что микроРНК-202-3p оказывает гипотензивный эффект частично за счет подавления sST2 при воспалении сосудов, так как IL-33 относится к семейству IL-1, который индуцирует иммунный ответ Т-хелперов 2 типа, а также путем контроля за работой ионного канала переходного рецепторного потенциала, участвующего в регуляции тонуса сосудов и уровня АД [46]. Это позволяет дополнительно рассматривать микроРНК как один из возможных биологических маркеров АГ, что увеличивает качество прогнозирования данного заболевания.

Похожие данные были получены Luo Y. et al., также исследовавшим связи уровней экспрессии микроРНК-10а-5р и микроРНК-497-5р с АД у здоровых и пациентов с АГ [47]. Было показано, что микроРНК-10а-5р имеет решающее значение в развитии АГ, а ее гипозэкспрессия признается ведущим фактором риска развития данного заболевания. Авторы приводят данные, указывающие на связь микроРНК-10а-5р с хроническим воспалением сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией и ишемической болезнью сердца. Эти механизмы занимают важное место в патогенезе АГ, что еще раз подчеркивает их вклад в развитие АГ и прогностическую значимость. Это также подтверждается результатами данного исследования, согласно которым между относительной экспрессией микроРНК-10а-5р и уровнем АД была выявлена тесная связь (диастолическим АД: $r = 0.162$, $p = 0,023$ и систолическим АД: $r = 0.223$, $p = 0.002$). Кроме этого, были получены данные о различиях в уровнях относительной экспрессии кандидатов микроРНК у мужчин и женщин, сообщается, что более низкие показатели у женщин могут быть связаны с менструальным циклом, уровнем физической нагрузки. По результатам логистической регрессии женщины более подвержены развитию АГ, чем мужчины, что согласуется с данными исследований на лабораторных животных, указывающих на гендерные различия уровней экспрессии различных микроРНК в миокарде мышей [48,49].

Несмотря на проведенные исследования и выявление общих закономерностей, метилирование ДНК, как и модификация хроматина, остаются величинами лабильной, зависящей не только от множества средовых факторов, но и от возраста организма [50]. Старение рассматривается как один из важнейших процессов жизнедеятельности организмов и тесно связано с износом эпигенетических маркеров, таких как метилированные паттерны. Это измененное эпигеномное состояние, называемое «эпигенетическим дрифтом», отражает недостаточное поддержание эпигенетической регуляции и способствует нарушению функций клеток [51].

Выводы. АГ является гетерогенным заболеванием, в возникновении и прогрессировании которого играют роль как генетические, эпигенетические, так и средовые факторы, посредством влияния на РААС, эндотелий и ГМК сосудов, а также клетки периферической крови. Изучение данных факторов имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания, а также мишеней для фармакотерапии. Одним из перспективных маркеров может стать микроРНК, которые выполняют регуляторную функцию важнейших патофизиологических процессов в организме человека, а нарушение их экспрессии приводит к развитию широкого спектра патологий.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone–estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric*. 2011; 14(1): 18-24. DOI: 10.3109/13697137.2010.520099
2. Merai R, Siegel C, Rakotz M, et al. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Nov 18; 65(45):1261-1264. DOI: 10.15585/mmwr.mm6545a3
3. Паткин Е. Л., Софронов Г. А. Эпигенетические изменения как общий механизм заболеваний, старения и токсического действия химических веществ // ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». - Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2019. - 237 с.; [Patkin EL, Sofronov GA. Epigeneticheskie izmeneniya kak obshiy mechanism starenia i toksicheskogo deystviya himicheskikh veshstv [Epigenetic changes as a common mechanism of disease, aging and toxic effects of chemicals]. Sankt-Peterburg: Eko-Vektor [Saint Petersburg: Eko-Vektor]. 2019; 237 p. (In Russ.)].
4. Zidovska A. The rich inner life of the cell nucleus: dynamic organization, active flows, and emergent rheology. *Biophys Rev*. 2020 Oct; 12(5): 1093–1106. DOI: 10.1007/s12551-020-00761-x
5. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D, et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in *Neurospora*. *Epigenetics*. 2020 Sep; 15(9):972-987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
6. Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D. DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev*. 2017.28, 812–828. DOI: 10.1101/gad.234294.113
7. Hamidi T, Singh AK, Chen T. Genetic alterations of DNA methylation machinery in human diseases. *Epigenomics*. 2015; 7(2):247-65. DOI: 10.2217/epi.14.80
8. Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Sep; 11(9):607-20. DOI: 10.1038/nrm2950
9. Stoll S, Wang Ch. DNA Methylation and Histone Modification in Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr; 19(4): 1174. DOI: 10.3390/ijms19041174
10. Smolarek I, Wyszko E, Barciszewska AM, et al. Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit*. 2010 Mar; 16(3):CR149-155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20190686/>
11. Tsiouplis NJ, Bailey DW, Chiou LF, et al. TET-Mediated Epigenetic Regulation in Immune Cell Development and Disease. *Cell Dev Biol*. 2020; 8: 623948. Published online 2021 Jan 15. DOI:10.3389/fcell.2020.623948

12. Raftopoulos L, Katsi V, Makris T, et al. Epigenetics, the missing link in hypertension. *Life Sci.* 2015 May 15; 129:22-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.003
13. Suganuma T, Workman JL. Signals and combinatorial functions of histone modifications. *Annu Rev Biochem.* 2011; 80:473-99. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061809-175347
14. Szatmary P, Huang W. Biology, role and therapeutic potential of circulating histones in acute inflammatory disorders. *Cell Mol Med.* 2018 Oct; 22(10): 4617–4629. DOI: 10.1111/jcmm.13797
15. Khare SP, Habib F, Sharma R, et al. Histone—a relational knowledgebase of human histone proteins and histone modifying enzymes. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jan; 40(Database issue):D337-42. DOI: 10.1093/nar/gkr1125
16. Stewart MD, Li J, Wong J. Relationship between histone H3 lysine 9 methylation, transcription repression, and heterochromatin protein 1 recruitment. *Mol Cell Biol.* 2005 Apr;25(7):2525-38. DOI: 10.1128/MCB.25.7.2525-2538.2005
17. Takahashi YH, Schulze JM, Jackson J, et al. Dot1 and histone H3K79 methylation in natural telomeric and HM silencing. *Mol Cell.* 2011 Apr 8;42(1):118-26. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.03.006
18. Arif M, Sadayappan S, Becker RC, et al. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens Res* 42, 1099–1113 (2019). DOI: 10.1038/s41440-019-0248-0
19. Shi Y, Zhang H, Huang S, et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther* 7, 200 (2022). DOI: 10.1038/s41392-022-01055-2
20. Richard MA, Huan T, Lighthart S, et al. DNA Methylation Analysis Identifies Loci for Blood Pressure Regulation. *Am J Hum Genet.* 2017 Dec 7;101(6):888-902. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.028
21. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension.* 2018 Dec;72(6):1244-1254. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11171
22. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;25(6):1148-55. DOI: 10.1681/ASN.2013121258
23. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013 Jul;93(3):1139-206. DOI: 10.1152/physrev.00020.2012
24. Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, et al. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J Biol Chem.* 2005 Jul 1;280(26):24824-38. DOI: 10.1074/jbc.M502115200
25. Farbood Z, Sabeti Aghabozorgi A, Nejatizadeh A, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (-922A>G, -786 T>C, Intron 4 b/a VNTR and 894 G>T) and Essential Hypertension: An Association Study with Haplotypes Analysis. *Biochem Genet.* 2020 Aug; 58(4):518-532. DOI: 10.1007/s10528-020-09953-2
26. Fang Z, Wang X. The Role of Histone Protein Acetylation in Regulating Endothelial Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 672447. Published online 2021 Apr 29. DOI: 10.3389/fcell.2021.672447
27. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, et al. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev.* 2016 Apr;68(2):476-532. DOI: 10.1124/pr.115.010652
28. Wang G, Jacquet L, Karamariti E, Xu Q. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Physiol.* 2015 Jul 15;593(14):3013-30. DOI: 10.1113/JP270033
29. Brown IM, Diederich L, Good ME, et al. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):1969-1985. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311229
30. Liu R, Jin Y, Tang WH, et al. Ten-eleven translocation-2 (TET2) is a master regulator of smooth muscle cell plasticity. *Circulation.* 2013 Oct 29; 128(18):2047-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002887
31. Chettimada S, Joshi SR, Dhagia V, et al. Vascular smooth muscle cell contractile protein expression is increased through protein kinase G-dependent and -independent pathways by glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibition and deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Oct 1;311(4):H904-H912. DOI: 10.1152/ajpheart.00335.2016
32. Zhou N, Lee JJ, Stoll S, et al. Inhibition of SRF/myocardin reduces aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2017 Feb; 113(2):171-182. DOI: 10.1093/cvr/cvw222
33. Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropathol.* 2012 Oct;1(3):143-51. DOI: 10.5812/nephropathol.8109
34. Mengesha HG, Petrucka P, Spence C, Tafesse TB. Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2019 Feb 14;14(2):e0211054. DOI: 10.1371/journal.pone.0211054
35. Zhu M, Zhang J, Nie S, Yan W. Associations of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms with pregnancy induced hypertension in Chinese population: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Sep;29(9):921-32. DOI: 10.1007/s10815-012-9800-4
36. Tran TT, Mai TP, Tran HB, et al. Association between AGT M235T and left ventricular mass in vietnamese patients diagnosed with essential hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Feb 19;8:608948. DOI: 10.3389/fcvm.2021.608948
37. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016 Mar 25; 17(4):451. DOI: 10.3390/ijms17040451
38. Pei F, Wang X, Yue R, et al. Differential expression and DNA methylation of angiotensin type 1a receptors in vascular tissues during genetic hypertension development. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 402:1–8. DOI: 10.1007/s11010-014-2295-9
39. Zeidler M, Hüttenhofer A, Kress M, Kummer KK. Intragenic MicroRNAs Autoregulate Their Host Genes in Both Direct and Indirect Ways—A Cross-Species Analysis. *Cells.* 2020 Jan 17; 9(1):232. DOI: 10.3390/cells9010232
40. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.* 2018;58(1):66–71.

- [Romakina VV, Zhironov IV, Nasonova SN, et al. MicroRNK kak biomarker serdechno-sosudistuh zabolevaniy [MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2018; 58(1):66–71 (In Russ.).
41. Chu HT, Li L, Jia M, et al. Correlation between serum microRNA-136 levels and RAAS biochemical markers in patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Nov; 24(22):11761-11767. DOI: 10.26355/eurev_202011_23828
42. Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment. *J Clin Invest*. 2013 Jan; 123(1):11-8. DOI: 10.1172/JCI62876
43. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, et al. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug; 28(8):510-6. DOI: 10.1038/jhh.2013.117
44. Wu WH, Hu CP, Chen XP, et al. MicroRNA-130a mediates proliferation of vascular smooth muscle cells in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011 Oct; 24(10):1087-93. DOI: 10.1038/ajh.2011.116
45. Li L, Zhong D, Xie Y, et al. Blood microRNA 202-3p associates with the risk of essential hypertension by targeting soluble ST2. *Biosci Rep*. 2020 May 29; 40(5):BSR20200378. DOI: 10.1042/BSR20200378
46. Wu HY, Wu JL, Ni ZL. Overexpression of microRNA-202-3p protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. activation of TGF- β 1/Smads signaling pathway by targeting TRPM6. *Cell Cycle* 18, 621–637, DOI: 10.1080/15384101.2019.1580494
47. Luo Y, Bao X, Zheng S, et al. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: MicroRNAs miR-10a-5p. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(1):36-42. DOI: 10.1080/10641963.2019.1571597
48. Queiros AM, Eschen C. Sex- and estrogen-dependent regulation of a miRNA network in the healthy and hypertrophied heart. *Int J Cardiol*. 2013; 169 (5): 331 – 38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.002
49. Evangelista AM, Deschamps AM. MiR-222 contributes to sex-dimorphic cardiac eNOS expression via ets-1. *Physiol Genomics*. 2013; 45 (12): 493 – 98. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00008.2013
50. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Epigenetic Clock: Just a Convenient Marker or an Active Driver of Aging? *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1178:175-206. DOI: 10.1007/978-3-030-25650-0_10
51. Booth LN, Brunet A. The Aging Epigenome. *Mol Cell*. 2016 Jun 2; 62(5):728-44. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.013

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК КЛЮЧЕВОГО ЗВЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ХАКИМОВА МИЛЮША РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; SCOPUS Author ID: 57220855607; Researcher ID: GNW-3481-2022; RSCI Author ID: 1158851; аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г.Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: mileushe7@gmail.com

Реферат. Введение. Бронхиальная астма рассматривается как гетерогенное заболевание. В настоящее время установлены патофизиологические механизмы развития хронического воспаления в дыхательных путях, однако история формирования взглядов на патогенез бронхиальной астмы представляет особый интерес. **Цель.** На основе изучения литературных данных выделить ключевые этапы формирования современного представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы. **Материалы и методы исследования.** Проведен поиск и анализ публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1900 по 2022 гг. с использованием ключевых слов «бронхиальная астма», «история», «патогенез», «эозинофильное воспаление», «эндотипы», «биомаркеры», «врожденные лимфоидные клетки» и «Th2-лимфоциты». **Результаты и их обсуждение.** Механизмы развития бронхиальной астмы интересовали ученых с античных времен. Слово «астма» имеет греческое происхождение, которое означает «затрудненное дыхание» и «удушьё». В Средневековье наука имела схоластический характер, поэтому изучение астмы основывалось лишь на наблюдательных исследованиях, и труды Гиппократов и Галена считались неопровержимыми. В последующем, в период Нового времени, наблюдательные исследования были подкреплены экспериментами, что дало возможность изучить патогенез заболевания. Начиная с XX в. внимание ученых переключается на изучение роли наследственности, сенсибилизации и механизмов воспаления в дыхательных путях у пациентов с бронхиальной астмой, что в дальнейшем привело к выделению фенотипов и эндотипов. На современном этапе понимание механизмов воспаления на молекулярном уровне явилось основой для создания и внедрения в клиническую практику персонализированной терапии бронхиальной астмы. **Заключение.** Таким образом, накопленный опыт клинического наблюдения и экспериментальные исследования нашли отражение в современных взглядах на патогенез бронхиальной астмы и тесно связаны с созданием генно-инженерных биологических препаратов для лечения заболевания. Работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России N2/22-10 от 02.08.2022 г.

Ключевые слова: бронхиальная астма, история, патогенез, эозинофильное воспаление, биомаркеры

Для ссылки: Хакимова М.Р. Эволюция представлений о роли хронического воспаления как ключевого звена в патогенезе бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.97-105. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).97-105.

EVOLUTION OF UNDERSTANDING THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION AS A KEY ELEMENT IN ASTHMA PATHOGENESIS

ХАКИМОВА МИЛЮША Р., ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; SCOPUS Author ID: 57220855607; Researcher ID: GNW-3481-2022; RSCI Author ID: 1158851; postgraduate student of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49; e-mail: mileushe7@gmail.com

Abstract. Introduction. Asthma is considered as a heterogeneous disease. Recently, the pathophysiological mechanisms of chronic airway inflammation development have been established. However, the evolution of understanding the asthma pathogenesis is a matter of great interest. **Aim.** Based on literature review, our aim was to provide the key milestones in the formation of modern understandings in asthma etiology and pathogenesis. **Material and methods.** We searched across PubMed and eLibrary.ru databases to identify articles published in 1900-2022, using the keywords 'bronchial asthma', 'history', 'pathogenesis', 'eosinophilic inflammation', 'endotypes', 'biomarkers', 'innate lymphoid cells' and 'Th2 lymphocytes'. **Results and discussion.** Since ancient times scientists were interested in the mechanisms of asthma development. 'Asthma' derived from Greek word that means 'shortness of breath' and 'suffocation'. In the Middle Ages, science was scholasticism oriented, so the understandings of asthma were based only on observational studies, and the works of Hippocrates and Galen were considered irrefutable. Subsequently, in Modern times observational studies were supported by experiments and that gave the opportunity to study the asthma pathogenesis. Since the 20th century studies on identifying the roles of heredity, sensitization and mechanisms of airway inflammation have flourished and that led to the identification of asthma endotypes and phenotypes. Recent trends in the understanding of pathogenesis at molecular levels provided a personalized approach to asthma treatment. **Conclusion.** Thus, accumulated clinical observational and experimental data gained new insights into asthma pathogenesis and led to the development of biologics for the management of asthma. This study was funded by grant from Kazan State Medical University N2/22-10 (02.08.2022).

Key words: bronchial asthma, history, pathogenesis, eosinophilic inflammation, biomarkers.

For reference: Khakimova MR. Evolution of understanding the role of chronic inflammation as a key element in asthma pathogenesis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 97-105.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).97-105.

Введение. Согласно современным международным и отечественным документам, бронхиальная астма (БА) рассматривается как гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит хроническое воспаление в слизистой

дыхательных путей [1, 2]. Установлены различные патофизиологические механизмы, определяемые как эндотипы, которые в свою очередь, представляют собой основу фенотипа заболевания. Под фенотипом подразумеваются узнаваемые кластеры

демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА [1]. Так, выделяют 5 фенотипов: аллергическую БА, неаллергическую БА, БА с поздним дебютом, БА у лиц с ожирением, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей [1, 2]. В историческом плане прорыв в понимании иммунологических основ БА произошел относительно недавно, что связано с открытием молекулярной структуры и функции иммуноглобулина E (IgE), механизмов иммунных реакций, клеток и молекул межклеточного взаимодействия - цитокинов.

Открытия в фундаментальной иммунологии неразрывно связаны с клинической практикой. Считается, что выделение фенотипов и эндотипов направлено на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики заболевания [3]. В настоящее время изучение молекулярных основ хронического воспаления дыхательных путей позволило включить в программу лечения пациентов с БА генно-инженерные препараты (ГИБП).

Современные представления о механизмах развития БА основаны на наблюдениях и исследованиях, проведенных предшествующими поколениями врачей и ученых. В связи с этим изучение исторических аспектов является важным в понимании этиологии и патогенеза БА.

Цель. На основе изучения литературных данных выделить ключевые этапы формирования современного представления об этиологии и патогенезе БА.

Материалы и методы. Нами проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1900 по 2022 гг. с использованием ключевых слов «бронхиальная астма», «история», «патогенез», «эозинофильное воспаление», «эндотипы», «биомаркеры», «врожденные лимфоидные клетки» и «Th2-лимфоциты». В анализ было включено 60 опубликованных работ, в том числе обзоры и оригинальные статьи, посвященные изучению патогенетических особенностей формирования хронического воспаления у пациентов с БА.

Результаты и обсуждение.

Развитие представлений о патогенезе БА в период до XX в. Древний мир.

Астма в переводе с греческого языка означает «затрудненное дыхание», «удушьё». Первое упоминание об астме встречается в поэме Гомера «Илиада», которая является одним из древних источников письменности Греции (X—VIII вв. до н. э.). Позже описание астмы было обнаружено в древнем китайском произведении «Нэй Цзин», известном как «Канон Желтого императора о внутреннем» (V-I вв. до н.э.), и служившем в течение двух тысячелетий основой для китайской медицины [4, 5].

Кроме того, развитие представления об астме как о заболевании тесно связано с именем древнегреческого врача Гиппократ, который упоминается в источниках как «отец» западной медицины [5]. Гиппократ использовал термин «астма» для обозначения «учащенного дыхания». В разделе

«О внутренних страданиях» сборника «Corpus Hippocraticum» (III в. до н.э.) астма охарактеризована как «пароксизмальный приступ», более тяжелый, чем простая одышка, отмечен спастический характер приступов, а среди причин их развития указаны «холод и сырость» [6].

Немаловажное значение в изучении астмы имели работы римского энциклопедиста Авла Корнелия Цельса (около 25 г. до н. э. - 25 г. н. э.), который предположил, что причиной «громкого и шумного выдоха» у страдающих астмой людей является сужение дыхательных путей. И, важно отметить, что им была создана классификация затруднённого дыхания с выделением трех степеней тяжести респираторных симптомов:

1) одышка - учащенное дыхание, особенно после бега или физических упражнений;

2) астма – нарушение дыхания без физической нагрузки;

3) ортопноэ – наиболее тяжёлая степень затрудненного дыхания, при которой пациент должен сидеть прямо, чтобы получить достаточно воздуха (принять вынужденное положение). Необходимо подчеркнуть, что предложенная ученым классификация использовалась в европейской медицине вплоть до XVIII в. [5].

В последующем, в начале нашей эры, древнегреческий врач Аретей Каппадокийский (80-130 гг. н.э.) впервые наиболее точно описал клинические характеристики приступов удушья при астме, подчеркивая значимость гиперреактивности бронхов в их развитии. При этом он связывал заболевание с легкими и неоднократно акцентировал внимание на опасность развития астматического статуса. Внимательное наблюдение за больными позволило ему выделить две формы астмы: сердечную, возникающую при незначительной физической нагрузке, и астму, возникающую при воздействии холодного и влажного воздуха [5, 7].

Интересным является факт, что Клавдий Гален (129-200 гг. н.э.), личный врач римского императора Марка Аврелия, не стал последователем Аретея Каппадокийского и не использовал предложенную им концепцию в своих трудах, принимая любое учащенное дыхание за клинические проявления астмы. Гален считал, что одной из причин возникновения астмы является «дискразия» жидкостей организма. Согласно его теории, «слизь из мозга стекает по трахее в легкие, где она затвердевает», приводя к развитию приступа астмы. Для подтверждения теории ученый проводил экспериментальные исследования по воспроизведению нарушения дыхания с целью изучения механизмов развития астмы: «Если перерезать спинной мозг на уровне III и IV позвонка, животное незамедлительно начинает испытывать тяжелое затруднение дыхания». Труды Галена доминировали в европейской медицине вплоть до Средневековья [5].

Средневековье.

В Средние века классические труды Гиппократ и Галена считались в Европе неоспоримыми. В то же время переводы трудов Галена явились мощ-

ным стимулом для изучения причин и механизмов развития астмы, что особенно заметно в арабской медицине [8]. Так, Ибн Сина (X-XI вв.) в «Каноне врачебной науки» описывал астму, как хроническое заболевание с «острыми приступами, наподобие приступов падучей и судорог». Ибн Сина предполагал, что причина заболевания локализуется в легких и «в примыкающих к ней областях», где «застревают густые соки» [9,10].

В XVI в. немецкий врач G. Agricola (1494-1555 гг.) на основе наблюдений установил связь между факторами окружающей среды и наличием респираторных симптомов, и возможно, первым сообщил о профессиональной астме. Он высказал предположение о том, что применение защитных масок для избегания вдыхания пыли поможет предотвратить развитие астмы у шахтеров [11].

Позднее итальянский врач и математик Джироламо Кардано (1511-1571 гг.) диагностировал и «вылечил» астму римско-католического архиепископа Джона Хэм-Илтона. Он внимательно наблюдал за ночными эпизодами затрудненного дыхания, которые возникали у епископа, и рекомендовал ему заменить перьевые одеяла и подстилки шелковым покрывалом и подушкой, набитой соломой. Вероятно, приступы удушья у епископа были связаны с сенсibilизацией к аллергену клеща домашней пыли и аллергену пера подушек. Однако несмотря на то, что элиминационные мероприятия оказались успешными, древнее понимание о патогенезе астмы с точки зрения накопления жидкостей еще сохранялось в XVI-XVII вв. Поэтому считается, что рекомендации Кардано по отказу от пуховых матрасов не являются предвестником более поздних теорий возникновения астмы, связанных с формированием сенсibilизации к различным аллергенам, в том числе группе бытовых аллергенов [5].

Фламандский физиолог и врач Van Helmont J.B. (1577-1644 гг.), критически относился к представлениям Галена, считая, что болезнь возникает в «легких, а не в голове». Кроме того, Van Helmont J.B. впервые предпринял попытку установить связь астмы с наследственной предрасположенностью на примере монаха, страдающего астмой, у которого мать и сестра также имели это заболевание [5].

Новое время.

Новое время характеризовалось индустриализацией, бурным развитием светской науки, становлением эксперимента как метода изучения природы и соединением математического метода с экспериментом [12, 13].

Значительный вклад в изучение астмы внес английский врач Сэр Джон Флойер (1649-1734 гг.): его «Трактат об астме» в настоящее время рассматривается как поворотный момент в истории изучения астмы. Ученый выдвинул гипотезу о том, что в основе болезни лежит сужение бронхов, а к факторам, вызывающим обострение заболевания (триггерам) отнес «сильную жару, мороз, дождь, любые излишества в пище», считая, что они могут способствовать «медленному кипению крови» [5].

В 1860 г. другой английский врач Н.Н. Salter (1823-1871) в своей книге «On Asthma. Its Pathology and Treatment» детально описал клиническую картину БА, отмечая, что «...ужасы астматического пароксизма намного превышают любую острую физическую боль...» [7]. Он охарактеризовал астму, как своеобразное «пароксизмальное диспноэ, обычно периодическое, с интервалами нормального дыхания между приступами» [14]. Важной заслугой ученого является предложенная им впервые классификация заболевания, согласно которой были выделены экзогенная и эндогенная астма. В качестве причин, приводящих к развитию заболевания, он называет «вдыхание частиц (перхоть животных и т.д.), воспаление дыхательных путей, нервно-рефлекторное влияние, влияние центральной нервной системы, нарушение состава крови» [7]. В книге даны удивительно точные иллюстрации измененных дыхательных путей и клеточного состава мокроты у пациентов с астмой за 30 лет до описания Р. Ehrlich эозинофилов [15].

Изучению этиологических факторов астмы посвятил свои работы английский врач Ch. Blackley, который в 1873 г. экспериментально доказал, что пыльца растений является причиной «сенной лихорадки» и «сенной астмы». Интересно, что Ch. Blackley страдал «сенной лихорадкой» и «сенной астмой». Разработав специальные ловушки для сбора пыльцы, ученый систематически наносил собранную пыльцу себе на кожные покровы, слизистые конъюнктив, полости носа, что приводило к развитию клинической картины заболевания. В современной аллергологии данные тесты называются провокационными и используются по показаниям для верификации диагноза [16].

Спустя 30 лет после выхода в свет работ Н.Н. Salter другой исследователь, W. Osler (1849-1919 гг.), описал связь между различными неспецифическими стимулами и «пароксизмальной дисфункцией дыхательных путей при астме», которая позже была названа как гиперреактивность бронхов. У пациентов с астмой W. Osler отмечал патологические изменения в дыхательных путях, связанные с воспалением: отек слизистых оболочек бронхов, слизь и наличие кристаллов Шарко-Лейдена [11]. В своей книге «Принципы и практика медицины» (1892 г.) для описания астмы W. Osler использовал следующую терминологию: «спазм мускулатуры бронхов», «отек слизистой оболочки бронхов», «особая форма воспаления бронхиолы», «семейная предрасположенность», «частое начало в детстве и продолжение до глубокой старости», «схожесть с сенной лихорадкой», «разнообразие обстоятельств, которое могут вызвать пароксизм - климат, сено, пыль, эмоции, диета, простудные заболевания» [15].

В это же время известный русский ученый С.П. Боткин предложил классифицировать астму как рефлекторную и катаральную (1887 г.), считая, что астма развивается под воздействием патологических импульсов нервной системы [6].

Параллельно теориям, возникавшим на основе наблюдательных исследований, в этот период появ-

ляются работы, в которых использовались лабораторные методы исследования. Так, в 1853 г. французский ученый Ж.М. Шарко, а позднее - немецкий врач Э.В. Лейден при проведении микроскопии образцов мокроты пациентов обнаружили бесцветные кристаллы [6]. Считалось, что кристаллы вызывают механическое раздражение слизистой бронхов, и это является причиной развития приступа удушья [9]. Идентификация кристаллов (кристаллов Шарко-Лейдена) как продуктов эозинофильных гранулоцитов произошла позднее, после открытия Р. Ehrlich (1854-1915 гг.) тетрабромфлуоресцеина (эозина) [5, 9]. В 1882 г. немецкий терапевт Н. Curschmann (1846-1910 гг.) описал свернутые в спираль фибриллы в мокроте у пациентов с бронхиальной астмой, названные впоследствии спиралью Куршмана. Позднее они были идентифицированы как эозинофильный катионный белок [5].

Таким образом, до начала XX в. изучение астмы базировалось в большей степени на клинических наблюдениях за пациентами, что позволило создать первые классификации с учетом предполагаемых этиологических факторов. По мере развития технических возможностей предпринимались попытки для изучения патогенетических механизмов развития БА и к началу XX в. сформировалось понятие о наличии хронического воспаления в дыхательных путях и гиперреактивности бронхов, которые легли в основу современного представления о патогенезе заболевания.

Развитие представлений о патогенезе БА в период с XX в. по настоящее время.

Итак, к началу XX в. сформировались концепции развития гиперчувствительности, аллергии, анафилаксии и их значения в патогенезе БА. Одной из первых работ в этом направлении является работа Wolf-Eisner (1906), который показал, что при введении солевого раствора пыльцы в конъюнктивальную полость у 86 из 90 пациентов с астмой возникли симптомы «сенной лихорадки» [17]. Auer и Lewis [18], а также - Anderson и Rosenau [19], проводя эксперименты на животных моделях анафилаксии при введении лошадиных сывороток, установили, что причиной смерти морских свинок при анафилаксии является сужение бронхов вследствие сокращения мышечных волокон.

На основании этих открытий Meltzer S.J. предположил, что пациенты с астмой sensibilizированы к определенному веществу, которое и вызывает приступ удушья. Однако данные для доказательства этой гипотезы в то время отсутствовали. Несмотря на это, утверждение Meltzer S.J. явилось основой для развития новых представлений об этиологии и патогенезе астмы. С этого момента астму перестали рассматривать как «невроз». Появились предположения об «аллергической идиосинкразии», при которой люди становились чувствительными к вдыхаемым, абсорбирующимся и поглощаемым «астмогенным» факторам. Эта теория основывалась на сочетании у некоторых пациентов «сенной лихорадки» и астмы, из чего можно было сделать вывод о том, что белки растительно-

го происхождения могут быть причиной развития астмы [17].

Этиологические факторы астмы изучали американские исследователи I.Ch. Walker (1883–1950 гг.) и F. Rackemann (1887–1973 гг.). Так, I.Ch. Walker при проведении кожных тестов с белками животного, растительного, пищевого и бактериального происхождения получил положительные результаты у пациентов с астмой (1916 г.). При этом было отмечено, что не все пациенты реагировали на указанные агенты. Данный факт явился обоснованием для разработки классификации, основанной на спектре сенсibilизации. Одновременно F. Rackemann по результатам исследования пришел к выводу, что доказать аллергическое происхождение астмы не всегда представляется возможным. В статье «Клиническое исследование 150 случаев бронхиальной астмы» (1918 г.) выделил 2 варианта астмы: экзогенную (extrinsic-аллергическая), которая наиболее часто встречается в детском возрасте и является наследственной, и эндогенную (intrinsic-неаллергическая), характеризующуюся развитием у взрослых, тяжелым течением и недостаточным ответом на проводимую терапию [16].

В 1919 г. американский врач Ramirez описал клинический случай развития приступа удушья во время прогулки верхом у пациента с апластической анемией после гемотрансфузии от донора, страдавшего аллергией «на лошадей». В опубликованном отчете об этом клиническом случае Ramirez высказал предположение о возможности «передачи аллергии к лошадям» через кровь sensibilizированного человека, что может вызывать приступ удушья [20].

Вскоре ученые Prausnitz и Küstner продемонстрировали необычный тест (1921 г.): Prausnitz внутрикожно была введена сыворотка крови Küstner, у которого наблюдалась клинически значимая sensibilизация к аллергену рыбы. После нанесения антигена рыбы на участки введения сыворотки возникла немедленная реакция. Описанный тест, выявляющий наличие «сывороточного фактора», ответственного за развитие немедленной реакции гиперчувствительности, был назван тестом Праусница-Кюстнера.

В 1925 г. Cossa и Growe провели обширное исследование «sensibilizующего фактора», полученного из сыворотки пациентов с «сенной лихорадкой», связанной с амброзией, и назвали его «атопическим реагином» [21]. Однако исследования, направленные на выявление природы «реагина» в течение следующих 45 лет, оставались безуспешными. Несмотря на это, в 1963 г. Philip Gell и Robin Coombs в книге «Clinical aspects of immunology» представили классификацию реакций гиперчувствительности. Гиперчувствительность I типа была определена как анафилактическая или реагин-зависимая реакция, однако в то время отсутствовали данные о наличии специфических антител, относящихся к IgE [22, 23]. И только в 1967 г. K. Ishizaka и T. Ishizaka открыли и описали новый класс антител, получив его из сыворотки челове-

ка, сенсibilизированного к амброзии. Более того, они продемонстрировали, что связывание антигена с IgE на поверхности тучных клеток и базофилов запускает процесс их дегрануляции. Параллельно шведские исследователи Hans Bennich и S.G.O. Johansson выделили IgE у пациента с множественной миеломой. Кроме того, ученые выявили, что данный компонент в небольших количествах может присутствовать в сыворотке крови у здоровых людей, а у пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе с астмой - в больших количествах [20,21]. Независимо от них английский ученый D.R. Stanworth открыл это же вещество в сыворотке крови пациентов с миеломой [24].

Результатом исследований явилось решение Международного справочного центра по иммуноглобулинам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) об утверждении открытия пятого класса иммуноглобулина E, принятое на конференции (World Health Organization International Reference Center for Immunoglobulins conference) в Лозанне (Швейцария) в феврале 1968 г. [20,21].

Немаловажный вклад в изучение БА внесли и отечественные ученые. В 1969 г. А.Д. Адо и П.К. Булатов сформулировали определение БА: «Бронхиальная астма - самостоятельное, хроническое, повторно рецидивирующее заболевание инфекционной или неинфекционной (атопической) этиологии, обязательным патогенетическим механизмом которого является сенсibilизация, а основным (обязательным) клиническим признаком - приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов» [25]. В это же время другой отечественный ученый Г.Б. Федосеев выделил клинико-патогенетических варианты течения БА (1977 г.): атопический, инфекционно-зависимый, стероидозависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, холинергический, нервно-психический, аспириновый варианты и астму физического усилия [26].

Таким образом, в 1960-1970 гг. на первый план выходит аллергическая теория патогенеза БА, согласно которой причиной развития заболевания считалась аллергия на агенты неинфекционного характера (аллергены) и инфекционные возбудители («инфекционная аллергия») [6].

В это же время возрастает интерес к клеточным факторам, участвующим в иммунном ответе, в частности, исследования были направлены на изучение функциональных характеристик Т-лимфоцитов, что в последующем легло в основу создания концепции дихотомии Т-хелперов [11, 27]. Изучение биопсийных образцов тканей при проведении бронхоскопии у пациентов с БА выявило преобладание Т-хелперов 2 типа (Th2-лимфоцитов) и эозинофилов [11, 28]. Было показано, что особенностью Th2-лимфоцитов является синтез и секреция цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), которые играют ключевую роль в развитии эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Известно, что IL-4 оказывает влияние на переключение синтеза IgM на IgE и дифференцировку Т-лимфоцитов [29]. Наряду с этим,

IL-5 способствует дифференцировке, миграции и выживанию эозинофилов [30, 31]. Другой цитокин, IL-13, косвенно влияет на формирование эозинофильного воспаления за счет индукции экспрессии молекул хемокинов (эотаксин-1) [32].

Таким образом, накопление результатов исследований в отношении патогенетических механизмов, клинических особенностей БА явилось основанием для создания в 1993 г. ВОЗ совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови рабочей группы Global Initiative for Asthma (GINA), задачей которой явилось обобщение результатов современных исследований по патогенезу, методам диагностики, внедрению новых методов лечения и профилактики заболевания, основанных на принципах доказательной медицины и которые могут быть рекомендованы к применению в реальной клинической практике [1].

В первой версии документа GINA (1995 г.) было представлено подробное описание патогенеза БА и отмечено, что БА может быть классифицирована по этиологии, степени тяжести и паттерну ограничения воздушного потока. Кроме того, упоминается роль аэрополлютантов в развитии обострений БА [33].

В дальнейшем исследования, направленные на изучение патогенеза БА продолжались. В 1999 г. S.E. Wenzel с группой ученых, изучая ткани пациентов с БА, полученные при помощи эндобронхиальной биопсии, впервые предприняли попытку выделить два субтипа заболевания, приняв во внимание присутствие эозинофилов. Впоследствии это привело к выделению субтипов БА: Th2-high (эозинофильный) и Th2-low (неэозинофильный) [34, 35].

Одновременно с изучением клеточной основы воспаления проводился кластерный анализ с целью определения фенотипов БА, который учитывает множество переменных и позволяют детально охарактеризовать отдельные фенотипы БА. Так, результаты исследований, выполненных P. Haldar и соавт. [36], а также W.C. Moore и соавт. [37], с учетом различных параметров явились основой для современной классификации фенотипов БА.

Вместе с тем исследования других ученых под руководством J.L. Simpson, которые помимо эозинофилов в мокроте обнаружили и другие клетки, положили начало для развития новых представлений о патогенезе формирования воспаления при БА. Так, наряду с эозинофильным воспалением, стали выделять нейтрофильный и малогранулоцитарный типы воспаления [38].

В начале 2000 г. было выдвинуто предположение о том, что в развитие эозинофильного воспаления вовлечены не только клетки адаптивного иммунитета, но и ранее не известные врожденные лимфоидные клетки (ILC), которые не экспрессируют Т-клеточный рецептор и относятся к врожденному иммунитету [39, 40]. В настоящее время выделяют 4 субпопуляции ILC (ILC1, ILC2, ILC3, ILC регуляторные). ILC1 под воздействием IL-12, IL-15 и IL-1 синтезируют IFN- γ и TNF- α и участвуют в противовирусной и противобактериальной защите [41, 42]. Напротив, ILC3 играет роль в защите от внекле-

точных патогенов, синтезируя при этом IL-17 и IL-22 [43]. В свою очередь, регуляторные ILC продуцируют IL-10, ингибируя ILC3 и ILC1 [44].

В 2010 г. появились публикации, в которых были описаны ILC2 у мышей [45,46,47]. Известно, что ILC2 развиваются из общих лимфоидных предшественников, которые в свою очередь дифференцируются в общие предшественники ILC. Установлено, что ILC2 не несут линейных клеточных маркеров [48]. ILC2 локализуются в слизистых и в собственной пластинке слизистой дыхательных путей и кишечника и способны к миграции под воздействием хемокинов. На животных моделях аллергического фенотипа астмы показано, что ILC2 синтезируют IL-5 и IL-13 при воздействии IL-33, IL-25 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) [48, 49].

В различных исследованиях отмечается повышение содержания ILC2 в крови и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению со здоровыми лицами из контрольной группы [49,50]. При этом выявляется наличие корреляции между содержанием ILC2 и эозинофилов в мокроте и периферической крови [51]. Таким образом, ключевое значение в формировании эозинофильного воспаления имеют ILC2, которые в процессе активации секретируют схожий с Th2-лимфоцитами спектр цитокинов- IL-5, IL-13, за исключением IL-4 [34,48].

Особая роль в современной концепции патогенеза БА отводится эпителию дыхательных путей, повреждение которого вследствие воздействия аллергенов, вирусов, поллютантов приводит к высвобождению аларминов. Еще в 1988 г. при исследовании биопсийных образцов бронхиального эпителия с помощью электронной микроскопии С.Еlia и соавт. впервые зафиксировали обширное повреждение эпителия и снижение количества плотных контактов (ТJ) у пациентов с астмой [52]. Выявлено, что наряду с мукоцилиарным клиренсом, синтезом антимикробных пептидов, эпителиальные клетки дыхательных путей образуют физический барьер, формирование которого происходит преимущественно за счет наличия плотных контактов. Плотные контакты представляют собой комплекс трансмембранных белков (окклюдин, клаудин, zonula-occludens-1 (ZO1) и др.), расположенных в апикальной области эпителиальных клеток и связанных с актиновым цитоскелетом. Функцией данных белков, наряду с созданием барьера, является транспорт ионов и некоторых молекул [53, 54].

Повышение проницаемости эпителия может быть вызвано следующими факторами: гибель клеток, их отслойкой от базальной мембраны и повреждение межклеточных контактов. К повреждению эпителиальных контактов может привести как воздействие прямых (вдыхаемые вещества), так и непрямых стимулов (цитокины и другие медиаторы воспаления) [53]. К факторам окружающей среды, вызывающим повреждение эпителиального барьера, относят: вирусы, аллергены, взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (PM) и табачный дым [29].

В исследованиях на клеточных культурах и на мышиных моделях показано, что воздействие аллергенов, обладающих протеазной активностью, ведет к деградации эпителиальных контактов. Так, аллергены клещей домашней пыли приводят к расщеплению клаудина и протеолизу ZO-1 [55, 56, 57], а воздействие пылевых аллергенов ведет к повреждению окклюдина, клаудина-1 и E-кадгерина, вследствие чего происходит увеличение проницаемости эпителия [58, 59]. Наряду с этим, поллютанты также оказывают повреждающее действие на эпителий дыхательных путей. Так, микрочастицы атмосферного воздуха могут индуцировать окислительно-восстановительные реакции, которые вызывают оксидативный стресс с последующим повреждением эпителия [60]. Кроме того, вследствие электростатического взаимодействия микрочастиц с аэроаллергенами, происходит их адсорбция и изменение аллергенных свойств [61]. Аллергены индуцируют развитие гуморального иммунного ответа с вовлечением Th2-лимфоцитов, которые продуцируют IL-4, IL-13 и IL-5, и В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки и синтезирующих аллерген-специфические IgE. Одновременно и аллергены, и неспецифические стимулы приводят к активации ILC2, которые синтезируют IL-13 и IL-5 [29, 62]. В результате формируется эозинофильное воспаление.

Логичным продолжением изучения механизмов формирования эозинофильного воспаления явился поиск биомаркеров. К настоящему времени выделено множество биомаркеров эозинофильного воспаления: абсолютное число эозинофилов периферической крови, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте, уровень IgE общего, TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 (дипептидилпептидаза-4), периостина в сыворотке крови и фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Однако, несмотря на их значительное разнообразие, на данном этапе не удалось выделить конкретный биомаркер, который мог бы всеобъемлюще характеризовать эозинофильное воспаление [63].

Заключение. Таким образом, история изучения патогенетических механизмов БА включает наблюдательные, экспериментальные, фундаментальные и клинические исследования. Постепенное развитие фундаментальной и клинической медицины, появление возможностей детального изучения механизмов формирования хронического воспаления на молекулярном уровне позволило в настоящее время осуществлять персонализированный подход к выбору патогенетической терапии заболевания у каждого конкретного пациента.

Прозрачность исследования. Работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России N2/22-10 от 02.08.2022 г. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор лично принимал участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. URL: www.ginasthma.org
- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. [Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naya astma. 2021] [Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2021]. URL: raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf. (In Russ.).
- Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 216–228. [Nenasheva NM. T2-bronhial'naya astma: harakteristika endotipa i biomarkery. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2019; 29 (2): 216-228 (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
- Сорокина Т. С. История медицины: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений // Москва: Академия, 2009. - 509 с. [Sorokina TS. Istoriya mediciny: uchebnik dlya studentov vysshih medicinskih uchebnyh zavedenij [History of medicine: textbook for students of medical universities]. Moskva: Akademiya [Moscow: Academy]. 2009; 509 p. (In Russ.)].
- Bergmann KC. Asthma. Chem Immunol Allergy. 2014; 100: 69-80. DOI:10.1159/000358575
- Гармаш В.Я., Куликов С.А. История развития представлений о бронхиальной астме // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2018. - Т. 6. - № 2. - С. 298-307. [Garmash VY, Kulikov SA. Istoriya razvitiya predstavlenij o bronhial'noj astme [The history of the concept of bronchial asthma]. Nauka molodyh. (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]. 2018; 6(2): 298-307 (In Russ.)]. DOI:10.23888/HMJ201862298-307
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пульмонология - 2015. – Т. 25. – № 1. – С. 5-18. [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shaporova NL, et al. V poiskah istiny: chto takoe bronhial'naya astma? [Searching the truth: what is bronchial asthma?]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2015; 25 (1): 5-18 (In Russ.)]. DOI 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18
- Cserháti E. The history of bronchial asthma from the ancient times till the Middle Ages. Acta Physiol Hung. 2004; 91 (3-4): 243-261. DOI:10.1556/APhysiol.91.2004.3-4.8
- Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Куликов С.А. и др. Бронхиальная астма: от Гиппократов до наших дней // Земский врач. – 2017. – № 1. – С. 17-20. [Uryasev OM, Korshunova LV, Kulikov SA. Bronhial'naya astma: ot Gippokrata do nashih dnei [Bronchial asthma: from Hippocrates to the present day]. Zemskij vrach [Zemsky doctor]. 2017; (1): 17-20. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=30677040
- Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки: перевод с арабского М.А. Салье, У.И. Каримова, А. Расулева. - Ташкент: Чулпон, 1996. - Т.5. - 408 с. [Abu Ali Ibn Sina. Kanon vrachebnoj nauki: perevod s arabskogo M.A. Sal'e, U.I. Karimova, A. Rasuleva. [The canon of medicine: translated from Arabian by Salye MA., Karimova UI., Rasuleva]. Tashkent: Chulpon]. 1995; Vol. 5; 408 p. (In Russ.)].
- Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. Respir Med. 2007; 101 (3): 378-388. DOI:10.1016/j.rmed.2006.12.004
- Невлева И. М. Наука и формирование цивилизационной парадигмы Нового времени // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Философия. Социология. Право. – 2013. – 16 (159). – С. 97-112. [Nevleva IM. Nauka i formirovanie civilizacionnoj paradigmy Novogo vremeni [Science and the formation of the civilizational paradigm of Modern Times]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya. Sociologiya. Pravo. – 2013. – 16 (159). – С. 97-112. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=21239314
- Веткасова Н.В. Мировоззренческие основания науки Нового времени // Вестник экономики, права и социологии. – 2012. – № 4. – С. 227-230. [Vetkasova NV. Mirovozzrencheskie osnovaniya nauki Novogo vremeni [Ideological grounds of Modern Science]. Vestnik ekonomiki, prava i sociologii [The Review of Economy, the Law and Sociology]. 2012; (4):227-230. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=19624682
- S.T. Holgate. Lessons learnt from the epidemic of asthma. QJM: An International Journal of Medicine. 2004; 97 (5): 247–257. DOI: 10.1093/qjmed/hch052
- Holgate ST. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2 (3): 165-171. DOI: 10.4168/aaair.2010.2.3.165
- McFadden ER Jr. A century of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170 (3): 215-221. DOI:10.1164/rccm.200402-185OE
- Stolkind E. The History of Bronchial Asthma and Allergy. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1933; 26 (9): 1120-1126. DOI:10.1177/003591573302600903
- Auer J, Lewis PA. The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea-pig. J Exp Med. 1910; 12 (2): 151-175. DOI:10.1084/jem.12.2.151
- Rosenau MJ, Anderson JF. The specific nature of anaphylaxis. Am J Public Hygiene. 1908; 18 (2): 162-164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543484>
- Johansson SGO. The discovery of IgE. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (6): 1671-1673. DOI:10.1016/j.jaci.2016.04.004
- Ribatti D. The discovery of immunoglobulin E. Immunol Lett. 2016; 171: 1-4. DOI:10.1016/j.imlet.2016.01.00
- Hopp RJ. Hypersensitivity Reactions: An everyday occurrence in pediatric allergy clinics. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2020; 33 (1): 12-18. DOI:10.1089/ped.2019.1109
- Igea JM. The history of the idea of allergy. Allergy. 2013; 68 (8): 966-973. DOI:10.1111/all.12174
- Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology. 1967; 13 (4): 381-394. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1409218
- Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представления о бронхиальной астме и ее классифика-

- ции по А.Д. Адо и А.К. Булатову // Терапевтический архив. - 1984. - №3. - С. 11-15. [Ado AD, Fedoseev GB. K voprosu o razvitii predstavleniya o bronhial'noj astme i ee klassifikacii po A.D. Ado i A.K. Bulatovu [Revisiting the concept of bronchial asthma and its pathogenesis according to Ado AD and Bulatov AK]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 1984; (3):11-15. (In Russ.)].
26. Федосеев Г.Б., Коровина О.В., Тенигина Н.Г. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. Терапевтический архив. – 1977. - №6. – С. 51-55. [Fedoseev GB, Korovina OV, Tenigina NG. Kompleksnaya diagnostika razlichnykh kliniko-patogeneticheskikh variantov bronhial'noj astmy [Comprehensive diagnostics of various clinical and pathogenetic variants of bronchial asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 1977; 6: 51–55. (In Russ.)].
 27. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (3): 1001-1008. DOI:10.1164/ajrccm.160.3.9812110
 28. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med*. 1996; 90 (2): 79-85. DOI:10.1016/s0954-6111(96)90202-4
 29. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1582-1605. DOI:10.1111/all.14318
 30. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015; 16 (1): 45-56. DOI:10.1038/ni.3049
 31. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, et al. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020; 11: 603312. DOI:10.3389/fimmu.2020.603312
 32. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, et al. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 139. DOI:10.3389/fmed.2017.00139
 33. Global Initiative for Asthma, 1995. ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/1995-GINA.pdf
 34. Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56 (2): 219-233. DOI:10.1007/s12016-018-8712-1
 35. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (3): 1001-1008. DOI:10.1164/ajrccm.160.3.9812110
 36. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (3): 218-224. DOI:10.1164/rccm.200711-1754OC
 37. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (4): 315-323. DOI:10.1164/rccm.200906-0896OC
 38. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54-61. DOI:10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
 39. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med*. 2006; 203 (4): 1105-1116. DOI:10.1084/jem.20051615
 40. Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001; 15 (6): 985-995. DOI:10.1016/s1074-7613(01)00243-6
 41. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy*. 2018; 73 (4): 837-850. DOI:10.1111/all.13340
 42. Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 Years On. *Cell*. 2018; 174 (5): 1054-1066. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.017
 43. Meininger I, Carrasco A, Rao A, et al. Tissue-specific features of innate lymphoid cells. *Trends Immunol*. 2020; 41 (10): 902-917. DOI:10.1016/j.it.2020.08.009
 44. Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell*. 2017; 171 (1): 201-216.e18. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.027
 45. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010; 463 (7280): 540-544. DOI:10.1038/nature08636
 46. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010; 464 (7293): 1367-1370. DOI:10.1038/nature08900
 47. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (25): 11489-11494. DOI:10.1073/pnas.1003988107
 48. Bartemes KR, Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (5): 1531-1547. DOI:10.1016/j.jaci.2021.03.015
 49. Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(1): 59-68.e14. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.037
 50. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 671-678.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2014.06.024
 51. Liu T, Wu J, Zhao J, et al. Type 2 innate lymphoid cells: A novel biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med*. 2015; 109 (11): 1391-1396. DOI:10.1016/j.rmed.2015.09.016
 52. Elia C, Bucca C, Rolla G, et al. A freeze-fracture study of human bronchial epithelium in normal, bronchitic and asthmatic subjects. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1988; 20 (3): 509-517.
 53. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 509-520. DOI:10.1016/j.jaci.2014.05.049

54. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 300-310.e11. DOI:10.1016/j.jaci.2017.02.038
55. Matsumura Y. Role of Allergen Source-Derived Proteases in Sensitization via Airway Epithelial Cells. *J Allergy (Cairo).* 2012; 2012: 903659. DOI:10.1155/2012/903659
56. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int.* 2011; 60 (1): 25-35. DOI:10.2332/allergolint.10-RAI-0273
57. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (2) :279-294. DOI:10.1046/j.1365-2222.2001.00970.x
58. Hosoki K, Boldogh I, Sur S. Innate responses to pollen allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15 (1): 79-88. DOI:10.1097/ACI.0000000000000136
59. Vinhas R, Cortes L, Cardoso I, et al. Pollen proteases compromise the airway epithelial barrier through degradation of transmembrane adhesion proteins and lung bioactive peptides. *Allergy.* 2011; 66 (8):1088-1098. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02598.x
60. Lakey P.S., Berkemeier T., Tong H., et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Sci Rep.* 2016; 6: 32916. DOI:10.1038/srep32916
61. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015; 109 (9): 1089-1104. DOI:10.1016/j.rmed.2015.05.017
62. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75 (11): 2794-2804. DOI:10.1111/all.14526
63. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1835-1851. DOI:10.1111/all.13806

КРУПНАЯ ФИБРОМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У РЕБЕНКА

ВОЛГИНА СВЕТЛАНА ЯКОВЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4147-2309; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

САГДИЕВ ДАНИЛ АЙДАРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0007-5756-050X; студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: danils43@yandex.ru

НИКОЛАЕВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-6056-6705; студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: dimabrass1@gmail.com

СОЛОВЬЕВА НАИЛЯ АНАСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9687-4583; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: Nailya-soloveva@mail.ru

КУЛАКОВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1741-2629; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: galinkul@mail.ru

КУРМАЕВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0873-8037; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Реферат. Введение. Фиброма считается доброкачественной одиночной опухолью, которая по частоте встречаемости среди первичных опухолей сердца у детей занимает второе место. Она редко спонтанно регрессирует, способствует формированию нарушений гемодинамики и застойной сердечной недостаточности, а также жизнеугрожающих аритмий и может привести к развитию внезапной смерти. **Цель.** Информирование врачей о редко встречающейся фиброме сердца у детей на примере клинического случая. **Материалы и методы исследования.** Представлен клинический случай пациента X., 7 месяцев, который был направлен в кардиохирургическое отделение для проведения плановой операции по удалению объемного образования левого желудочка, которое было диагностировано пренатально на сроке 32 недель. **Результаты и их обсуждение.** Проводилось динамическое наблюдение, в ходе которого по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии отмечалось увеличение опухоли с 35х25 мм до 70х35 мм и формирование митрального стеноза. Средний градиент давления в митральном клапане возрос 2 до 11 мм рт. ст., появилось ограничение подвижности его створок. Проведена частичная резекция опухоли. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании диагноз фибромы был подтвержден. Послеоперационный период протекал благополучно. **Заключение.** Фибромы сердца у детей, независимо от клинического течения заболевания, требуют длительного мониторинга пациентов с использованием электрокардиологического исследования, проведения эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца, а при угрозе развития осложнений – хирургического удаления опухоли.

Ключевые слова: фиброма сердца, дети, клинический случай.

Для ссылки: Волгина С.Я., Сагдиев Д.А., Николаев Д.А. и др. Крупная фиброма левого желудочка сердца у ребенка // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.106-110. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).106-110.

LARGE LEFT VENTRICULAR FIBROMA IN A CHILD

VOLGINA SVETLANA Y., ORCID ID: 0000-0002-4147-2309; D. Med. Sci., professor of the department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

SAGDIEV DANIL A., ORCID ID: 0009-0007-5756-050X; 6th year student of pediatric faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: danils43@yandex.ru

NIKOLAEV DMITRIY A., ORCID ID: 0009-0005-6056-6705; 6th year student of pediatric faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: dimabrass1@gmail.com

SOLOVIEVA NAILYA A., ORCID ID: 0000-0002-9687-4583; C. Med. Sci., associate professor of the department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: Nailya-soloveva@mail.ru

KULAKOVA GALINA A., ORCID ID: 0000-0003-1741-2629; C. Med. Sci., associate professor of the department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: galinkul@mail.ru

KURMAEVA ELENA A., ORCID ID: 0000-0003-0873-8037; C. Med. Sci., associate professor of the department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Abstract. Introduction. Fibroma is considered as benign solitary tumor, which is the second most common among primary heart tumors in children. It rarely starts to regresses, contributes to the formation of hemodynamic disorders and congestive heart failure, as well as life-threatening arrhythmias, and also can lead to the development of sudden death.

Aim. Informing physicians about a rare cardiac fibroma in children on the example of a clinical case. **Material and**

methods. Describing a clinical case of patient K., 7 months old, who was referred to the cardiac surgery department for a planned operation to remove a left ventricular mass, which was diagnosed prenatally at 32 weeks. **Results and discussion.** A dynamic observation was carried out, during which, according to echocardiography and magnetic resonance imaging, an increase in the tumor from 35x25 mm to 70x35 mm and the formation of mitral stenosis were noted. The average pressure gradient in the mitral valve increased from 2 to 11 mm Hg there was a limitation of the mobility of its valves. A partial resection of the tumor was performed. Morphological and immunohistochemical studies confirmed the diagnosis of fibroma. The postoperative period proceeded well. **Conclusion.** Cardiac fibromas in children, regardless to the clinical course of the disease, require long-term monitoring of patients with an electrocardiological study, echocardiography and magnetic resonance imaging method, and if there is a threat of complications, surgical removal of the tumor.

Key words: cardiac fibroma, child, clinical case.

For reference: Volgina SY, Sagdiev DA, Nikolaev DA et al. Large left ventricular fibroma in a child: clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023. 16(3): 106-110. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).106-110.

Введение. Первичные опухоли сердца в педиатрической практике относятся к редко встречающимся заболеваниям с распространенностью от 0,0017% до 0,28% в сериях аутопсий, подавляющее большинство которых имеет доброкачественную природу [1]. Наиболее распространенными опухолями сердца в младенческом возрасте являются рабдомиомы (18–78%), фибромы (7–38%) и тератомы (2–21%) [2,3]. Фибромы представляют собой соединительнотканную доброкачественную опухоль, состоящую из фибробластов, различного количества коллагена, эластических волокон и незрелых мезенхимальных клеток, чаще диагностируемую у детей младшего школьного возраста [4]. Фиброма сердца – это солидная, неинкапсулированная опухоль, как правило, отличается медленным инвазивным ростом и редко регрессируют спонтанно [5]. Их патогномичным признаком является кальциноз центральной области, обусловленный недостаточным кровоснабжением. Они чаще всего поражают миокард желудочков и межжелудочковую перегородку, замещая их опухолью с последующим развитием застойной сердечной недостаточности. В патологический процесс также вовлекается проводящая система сердца, что способствует развитию жизнеугрожающих состояний, сопровождающихся нарушениями ритма, проводимости, и может привести к внезапной смерти [6]. Фибромы сердца у детей могут быть ассоциированы с генетическими заболеваниями, так, например, они встречаются у 3% пациентов с синдромом базальноклеточного невуса, также известным как синдром Горлина–Гольца [3,7].

Вне зависимости от клинических проявлений дети с фибромами и другими опухолями сердца подлежат наблюдению. Необходимость проведения хирургического вмешательства – иссечение опухоли – решается индивидуально.

Цель исследования: информирование врачей о редко встречающейся фиброме сердца у детей на примере клинического случая.

Материалы и методы. Пациент X., мужского пола в 7 месячном возрасте был госпитализирован в кардиохирургическое отделение для проведения плановой операции по поводу удаления объемного образования левого желудочка (ЛЖ).

Ребенок родился от первой беременности, протекавшей на фоне инфекции мочевыводящих путей, очагового туберкулеза легких, первых срочных

родов, путем кесарева сечения с массой тела 3020 г, длиной – 50 см, окружностью головы – 35 см, окружностью груди – 33 см на 7-8 баллов по шкале Апгар. Неонатальный и аудиологический скрининги – отрицательные. На грудном вскармливании находился в течение 2-х недель. Рос и развивался по возрасту. Перенесенные заболевания: Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Профилактические прививки, гемотрансфузии не проводились.

Наследственный анамнез: у матери – псориаз. Ребенок желанный из полной благополучной семьи.

Анамнез заболевания. При проведении ультразвукового исследования плода на сроке 32 недель беременности выявлено объемное образование сердца.

От законных представителей пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию

Результаты. В возрасте 3 дней была проведена эхокардиография (Эхо-КГ) [таб.1]: за задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) в полости перикарда определялось округлое гиперэхогенное образование размером 35x25 мм с гиперэхогенными участками, выпот в области верхушки перикарда – 6,5 мм, открытое овальное окно диаметром 1,6 мм, открытый артериальный проток в стадии закрытия.

В возрасте 6 дней пациенту выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Установлено, что в полости левого желудочка (ЛЖ) от уровня средних сегментов вдоль боковой стенки определялось крупных размеров объемное образование, тесно спаянное с передней боковой и нижней стенками ЛЖ, плотно прилегающее к передне-медиальной папиллярной мышце митрального клапана с максимальными размерами 29x23 мм с облитерацией средних и апикальных сегментов полости ЛЖ.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлялись блокада правой ножки пучка Гиса, патологический зубец Q в I, II, aVL, V3-V6 отведениях, умеренное снижение амплитуды комплекса QRST в отведениях от конечностей. Представленные изменения вызваны опухолью левого желудочка.

Хирургического вмешательства ребенку после рождения не требовалось ввиду того, что состояние его было стабильным, не отмечалось значимого нарушения гемодинамики и сердечного

ритма. Однако он нуждался в регулярном мониторинге состояния здоровья.

В ходе наблюдения по данным Эхо-КГ [таб. 1] и МРТ сердца отмечалось увеличение размеров опухоли, сохранялся выпот в полости перикарда. В возрасте 4 месяцев 11 дней на ЭКГ выявлялись нарушения внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации.

По результатам МРТ сердца в возрасте 5 месяцев и 3 дня (рис. 1) в полости ЛЖ от уровня базальных сегментов вдоль боковой и нижней стенок ЛЖ с прорастанием в полость, с захватом переднедиафрагмальной и заднелатеральной папиллярных мышц определялось крупное объемное образование максимальными размерами 48×35 мм. Сохранялся умеренный выпот в полость перикарда. По сравнению с данными МРТ в возрасте 6 дней отмечалось увеличение размеров образования, облитерация полости ЛЖ с захватом папиллярных мышц митрального клапана (МК), рост образования в полости перикарда вдоль нижней полой вены.

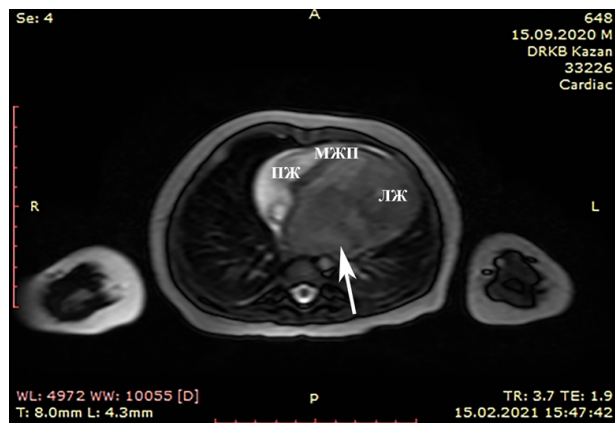


Рис. 1. МРТ сердца. Фиброма левого желудочка (указана стрелкой), 4-х камерная проекция, коронарная плоскость, режим SSFP.

Пациент X., Возраст 7 мес.

Fig 4. Cardiac MRI. Left ventricle fibroma marked with arrow. 4-chamber view, coronal axis, SSFP mode. Patient K., 7 months.

Примечание: ЛЖ – левый желудочек. ПЖ – правый желудочек. МЖП – межжелудочковая перегородка.

Note: ЛЖ – left ventricle. ПЖ – right ventricle. МЖП – interventricular septum.

По результатам компьютерной томографии с контрастированием в возрасте 5 месяцев 3 дня в полости ЛЖ фиксируется изогиподенсивное (23–35 HU) патологическое объемное образование размером 67×47×38 мм, которое резко суживает просвет ЛЖ. Инфильтрация миокарда определяется на уровне передней, латеральной стенок ЛЖ и распространяется на область МК. Дефекты в межжелудочковой и межпредсердной перегородках не определяются. В перикардиальной полости отмечаются скопления жидкости, толщиной слоя до 26×23×9 мм по контуру верхушки сердца, 14×28×4,5 мм по задней стенке правого желудочка.

По данным ЭКГ – выявлены подъем ST-сегмента в отведениях V1, V3 до 2,0–2,5 мм, депрессия ST-сегмента в отведениях I, aVL, V5-V6 до 1 мм. Инверсия зубца Т в нижних и боковых отведениях – признаки гипертрофии обоих желудочков с нагрузкой на левые отделы.

Ребенок проконсультирован генетиком, онкологом. Были исключены наследственные и онкологические заболевания.

При поступлении в кардиохирургическое отделение в 7-месячном возрасте жалобы не предъявлялись. Состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Т 36,4°C. Физическое развитие выше среднего, гармоничное: масса тела – 10 кг, длина тела – 73 см, индекс массы тела (ИМТ) – 20. Психомоторное развитие соответствует норме. Кожные покровы чистые, влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. SaO₂ 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, выслушивается систолический шум (3/6) вдоль левого края грудины. Частота сердечных сокращений 110 уд/мин. Границы сердца перкуторно не расширены. Артериальное давление (АД) – 75/41 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Для оценки функционального состояния организма пациента перед оперативным вмешательством проводились некоторые исследования. По данным МРТ сердца выявлялось объемное образование размером 70×35 мм, тесно спаянное с передней, боковой и нижней стенками ЛЖ. Результаты обследования ребенка, как более вероятный вариант, указывали на фиброму сердца. О маловероятности рабдомиомы свидетельствовало отсутствие поражения головного мозга и медленная эволюция опухоли, а отсутствие четких кальциатов или кистозных образований, исключали тератому.

По данным Эхо-КГ (таб. 1) визуализировалось объемное образование, размерами 72×33×40 мм, по боковой стенке интрамиокарда ЛЖ, занимающее большую часть полости ЛЖ и левого предсердия, вызывающее небольшую обструкцию трансмитрального протока. Не вызывает обструкцию в точке выхода. Таким образом, в динамике отмечалось увеличение размеров опухоли и формирование стеноза МК.

ЭКГ – Синусовый ритм с изменением реполяризации и отрицательными Т-волнами во всех отведениях. По результатам 24-часового холтеровского мониторинга была выявлена монорморфная изолированная желудочковая экстрасистолия, асимптоматическая.

Пациенту проведена частичная резекция объемного образования сердца ЛЖ (60–70%) в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии. Удаленный материал направлен на гистологическое исследование. Морфологические и иммуногистохимические результаты свидетельствовали о наличии фибромы сердца.

Некоторые показатели Эхо-КГ, отражающие прогрессирование опухоли

Table 1

Some indicators of Echo-CG, reflecting tumor progression

Показатели/ Возраст	3 дня	1 мес. 12 дней	4 месяца 11 дней	5 месяцев 3 дня	7 месяцев 4 дня
ФК МК, мм	8	9	11	11	12
ФВ, %	80	79	89	83	86
Средний градиент давления МК, мм. рт. ст.	2	7	7	9	11
Створки МК	Подвижные	Подвижные	Подвижные	Ограничение подвижности	Ограничение подвижности
Размер опухоли, мм	25×35	31×23	52×31	45×28	72 x 33x40

Примечание: ФК – фиброзное кольцо. МК – митральный клапан. ФВ – фракция выброса.

Послеоперационный период протекал без осложнений, произведена отмена инотропной поддержки на 2 сутки после операции. Для оценки состояния после частичной резекции фибромы проводилась Эхо-КГ по результатам которой визуализировалась остаточная масса опухоли, которая слегка сжимала ЛЖ, наполнение желудочков – адекватное, без обструкции на уровне МК. Диастолическая функция сохранена. Перикардиальный выпот 9 мм по боковой стенке ЛЖ.

По данным анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований выставлен клинический диагноз: Фиброма левого желудочка. Состояние после частичной резекции объемного образования сердца (60-70%).

Обсуждение. Диагностика такого патологического состояния как фиброма сердца представляет определенные сложности, так как опухоль может расти бессимптомно вплоть до развития осложнений. В приведенном случае пренатальная ультразвуковая диагностика позволила выявить опухолевидное образование сердца и определить дальнейшую тактику наблюдения за ее ростом и функциональной деятельностью сердца.

В научной литературе описаны фибромы сердца у детей, которые вызывали обструкцию выходных трактов с развитием сердечной недостаточности [8, 9, 10], желудочковую аритмию, синдром внезапной смерти [11], развивались при синдроме Горлина-Гольца [12]. Также имеются схожие с описанным клиническим случаем истории болезни, когда у детей отсутствовали клинические проявления заболевания, и опухоль была обнаружена только во время проведения плановой ЭХО-КГ. Для подтверждения диагноза у ребенка проводилась биопсия опухоли сердца, являющаяся золотым стандартом диагностики, результаты которой свидетельствовали о фиброме, с последующим её хирургическим удалением. В настоящее время в отношении бессимптомно протекающих фибром сердца, особенно диагностированных у детей до 2-х летнего возраста, придерживаются «агрессивной», а не наблюдательной тактики. Хирургическое вмешательство может быть сложным, в зависимости от размера и локализации опухоли. В некоторых случаях рас-

сматривается возможность ортотопической трансплантации сердца, когда риск удаления опухоли считается слишком высоким [2, 13].

Заключение. Фибромы сердца у детей, не зависимо от клинического течения заболевания, требуют длительного мониторинга пациентов с использованием электрокардиологического исследования, проведения Эхо-КГ и МРТ сердца, а при угрозе развития осложнений – хирургического удаления опухоли.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahouma M, Arisha MJ, Elmously A, et al. Cardiac tumors prevalence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Apr;76:178-189. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.02.039
2. Свободов А.А., Докторова В.П. Первичные опухоли сердца у новорожденных и грудных детей: история вопроса, методы диагностики, показания к хирургическому лечению. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2015. – №3. – С. 24-31. [Svobodov AA, Doktorova VP. Pervichnye opuholi serdca u novorozhdennyh i grudnyh detej: istoriya voprosa, metody diagnostiki, pokazaniya k hirurgicheskomu lecheniyu [Primary cardiac tumors in infants and children of the first year of life: case history, diagnostic, indications for surgery]. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov* [Children's Heart and Vascular Diseases]. 2015; 3: 24-31 (in Russ.)]. https://chvd-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=888&ID=18621
3. Rajput FA, Bishop MA, Limaie F. Cardiac Fibroma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537081/>
4. Кадырова М., Степанова Ю.А., Гринберг М.С., и др. Опухоли сердца: классификация, клиническая картина, характеристика, лучевые признаки. // *Медицин-*

- ская визуализация. – 2019. – №4. – С. 24–41. [Kadyrova M Stepanova YUA, Grinberg MS, et al. Opuholi serdca: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, harakteristika, luचेvye priznaki [Heart tumors: classification, clinic, characteristics, radiology signs]. Medicinskaya vizualizaciya [Medical visualization]. 2019; 4: 24–41. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-4-24-41
5. Lee YJ, Kramer CM. Fourteen-Year Follow-Up Cardiac Magnetic Resonance Imaging of a Large Septal Cardiac Fibroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;12(7):e009118. DOI: 10.1161/circimaging.119.009118
 6. Qian T, Wu Z, Yang Y, et al. Surgery for Primary Cardiac Tumors in Children: Successful Management of Large Fibromas. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 7;9:808394. DOI: 10.3389/fcvm.2022.808394
 7. Болохонова М.А., Панарина В.Ю., Шарапова Е.В., и др. Опухоли у детей с синдромом Горлина– Гольца: редкий клинический случай // Медицинский алфавит. – 2021. – №37. – С. 16–19. [Bolokhonova MA, Panarina VYu, Sharapova EV, et al. Opuholi u detej s sindromom Gorlina– Gol'ca: redkij klinicheskij sluchaj [Tumours in children with Gorlin-Golts syndrome: rare case report]. *Medicinskij alfavit [Medical alphabet]*. 2021;(37): 16–19 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-37-16-19
 8. Карпухин В.Г., Парамонова Т.И. Фиброма межжелудочковой перегородки с двусторонней обструкцией выходных трактов желудочков // Медицинская визуализация. – 2021. – № 25, вып.1. – С. 140–146. [Karpuhin VG, Paramonova TI. Fibroma mezhzheludochkovoj peregorodki s dvustoronnej obstrukciej vyhodnyh traktov zheludochkov [Fibroma of the interventricular septum with bilateral obstruction of the ventricular outflow/tracts]. *Medicinskaya vizualizaciya [Medical visualization]*. 2021; 25 (1): 140–146. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-855
 9. Gładki MM, Morka A, Żurek R, et al. Cardiac fibroma in a neonate. *Kardiol Pol*. 2017;75(9):931. DOI: 10.5603/kp.2017.0169
 10. Барышникова И.Ю., Неведова И.Е., Бокерия Л.А., Беришвили Д.О. Врожденные гигантские фибромы правого желудочка у грудных детей. *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2021. – №18, вып. 2. – С. 141–146. [Baryshnikova IYu, Nefedova IE, Bockeria LA, Berishvili DO. Vrozhdennye gigantskie fibromy pravogo zheludochka u grudnyh detej. *Detskie bolezni serdca i sosudov [Congenital giant fibroma of the right ventricle in infants]*. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov [Children's Heart and Vascular Diseases]*. 2021; 18 (2): 141–146 (in Russ.)]. DOI: 10.24022/1810-0686-2021-18-2-141-146
 11. Torimitsu S, Nemoto T, Wakayama M, et al. Literature survey on epidemiology and pathology of cardiac fibroma. *Eur J Med Res*. 2012 Mar 27;17(1):5. DOI: 10.1186/2047-783x-17-5
 12. Baidoun M, Elgendy M, Loker J. Cardiac fibroma with cardiac arrest: a rare clinical presentation of Gorlin syndrome in an 8-month-old infant. *BMJ Case Rep*. 2021 Jun 23;14(6):e241519. DOI: 10.1136/bcr-2020-241519
 13. Rodriguez-Gonzalez M, Pérez-Reviriego AA, Gómez-Guzmán E, et al. Primary cardiac fibroma in infants: A case report and review of cases of cardiac fibroma managed through orthotopic heart transplant. *Ann Pediatr Cardiol*. 2021 Apr-Jun;14(2):224-227. DOI: 10.4103/apc.APC_78_20

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 16, выпуск 3, 2023

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф.Сафаровой*

Верстка *А.Н.Бохон*

Корректор *С.В.Амирханова*

Формат 60x84 ¹/₈ (А4). Дата выхода 15.06.2023

Усл.печ.л. 16,04. Тираж 300 экз. Заказ 22-63

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83
и напечатан в типографии Orange-K,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 16, issue 3, 2023

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – C.F.Safarova.

Page make-up – A.N.Bokhon. Proofreader – S.V.Amirkhanova

Format 60x84 ¹/₈ (A4). Release date 15.06.2023

Conventional printer's sheet 16,04. Circulation – 300 copies. Order 22-63

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83
and printed by the printing house Orange-K,
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14