

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 48 (5) • 2020 —

База данных больных саркоидозом
Республики Татарстан: ретроспективный
анализ за 50 лет

Возможности коррекции депрессивных
расстройств у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких

Различные методы функциональной
диагностики в оценке распространенности
дисфункции малых дыхательных путей
в зависимости от степени тяжести хронической
обструктивной болезни легких

Гиперальдостеронемия как фактор
риска почечной дисфункции у больных
хронической сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса

T1-картирование в оценке факторов
риска развития диффузного фиброза
миокарда при гипертонической
болезни

Оценка профиля микроРНК
в цервикальном эпителии для
прогнозирования развития рецидивов
рака шейки матки

Клинические наблюдения инфаркта
миокарда у беременных:
роль наследственной тромбофилии

ТЕМА НОМЕРА:
КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

АЛМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 5 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белюсова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИП им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦСХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научный редактор выпуска

Терпигоров Станислав Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

- Визель А.А., Шакирова Г.Р., Визель И.Ю.,
Кудрявцева Э.З., Бурчагина А.С., Воробьева Н.Б.,
Гизатуллина Э.Д., Игонина О.А., Рахимзянов А.Р.,
Филатова М.С., Цыпленкова Р.Р., Шаймуратов Р.И.
- База данных больных саркоидозом
Республики Татарстан:
ретроспективный анализ за 50 лет 291**

- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Трембач В.В.
- Возможности коррекции депрессивных
расстройств у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких 299**

- Черняк А.В., Савушкина О.И., Пашкова Т.Л.,
Крюков Е.В.
- Диагностика дисфункции малых дыхательных
путей у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких 307**

Шевелёк А.Н.

- Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной
дисфункции у больных хронической сердечной
недостаточностью с сохраненной фракцией
выброса 316**

- Абраменко А.С., Вишнякова М.В. (мл.),
Вишнякова М.В., Драпкина О.М., Кабурова А.Н.
- T1-картирование в оценке факторов риска
развития диффузного фиброза миокарда при
гипертонической болезни 325**

- Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Вереникина Е.В.,
Лукбанова Е.А., Кечерюкова М.М.
- Оценка профиля микроРНК в цервикальном
эпителии для прогнозирования развития
рецидивов рака шейки матки 333**

Клинические наблюдения

- Мравян С.Р., Коваленко Т.С., Шугинин И.О.,
Будыкина Т.С., Федорова С.И.
- Клинические наблюдения инфаркта миокарда
у беременных: роль наследственной
тромбофилии 341**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»
Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 5 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Stanislav A. Terpigorev, MD, PhD, Head of Department of Protopathology and Medical
Examination, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Chair of Oncology,
Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PhD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:
CARDIOPULMONOLOGY

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (5)

Content

Articles

A.A. Vizel, G.R. Shakirova, I.Yu. Vizel, E.Z. Kudryavtseva,
A.S. Burchagina, N.B. Vorobyova, E.D. Gizatullina,
O.A. Igonina, A.R. Rakhimzyanov, M.S. Filatova,
R.R. Tsyplenkova, R.I. Shaimuratov

**Database of patients with sarcoidosis of the Republic of
Tatarstan: a retrospective analysis for 50 years** 291

E.V. Bolotova, A.V. Dudnikova, V.V. Trembach

**The potential for correction of depressive
disorders in patients with chronic obstructive
pulmonary disease** 299

A.V. Cherniak, O.I. Savushkina, T.L. Pashkova,
E.V. Kryukov

**Diagnosis of small airway dysfunction in patients with
chronic obstructive pulmonary disease** 307

A.N. Shevelok

**Hyperaldosteronemia as a risk factor of renal
dysfunction in patients with heart failure with preserved
ejection fraction** 316

A.S. Abramenko, M.V. Vishnyakova Jr., M.V. Vishnyakova,
O.M. Drapkina, A.N. Kaburova

**T1 mapping in the evaluation of the risk factors
for diffuse myocardial fibrosis in essential arterial
hypertension** 325

A.Yu. Maksimov, M.Yu. Timoshkova, E.V. Verenikina,
E.A. Lukbanova, M.M. Kecheryukova

**Evaluation of microRNA profile in cervical epithelium
for predicting cervical cancer recurrence** 333

Clinical Cases

S.R. Mravyan, T.S. Kovalenko, I.O. Shuginin,
T.S. Budykina, S.I. Fedorova

**Clinical cases of myocardial infarction in pregnant
women: the role of hereditary thrombophilia** 341

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2020 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет

Визель А.А.¹ • Шакирова Г.Р.^{1,2} • Визель И.Ю.^{1,3} • Кудрявцева Э.З.⁴ • Бурчагина А.С.⁴ • Воробьева Н.Б.⁵ • Гизатуллина Э.Д.¹ • Игониная О.А.⁶ • Рахимзянов А.Р.^{1,7} • Филатова М.С.^{8,9} • Цыпленкова Р.Р.⁹ • Шаймуратов Р.И.¹

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

✉ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация. Тел.: +7 (987) 296 25 99. E-mail: lordara@inbox.ru

Шакирова Гульназ Ринатовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии¹; врач-пульмонолог пульмонологического отделения². Тел.: +7 (917) 884 30 39. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

Визель Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии¹; науч. сотр.³. Тел.: +7 (917) 903 91 13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Кудрявцева Эльфира Зуферовна – заведующая пульмонологическим отделением⁴. Тел.: +7 (917) 269 68 88. E-mail: elk-a@inbox.ru

Бурчагина Алина Сергеевна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения⁴. Тел.: +7 (919) 624 28 65. E-mail: burchagina.alina@mail.ru

Воробьева Наталья Борисовна – врач-пульмонолог⁵. Тел.: +7 (917) 294 73 15. E-mail: med9@list.ru

Гизатуллина Эльвира Данияловна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии¹. E-mail: gizatullinaelvia@yandex.ru

Игониная Ольга Анатольевна – врач-пульмонолог⁶. Тел.: +7 (960) 041 00 69. E-mail: mashmaut@mail.ru

Рахимзянов Альфрит Рауилович – ассистент кафедры гигиены, медицины труда¹; старший преподаватель Института фундаментальной медицины и биологии⁷. Тел.: +7 (843) 571 12 97. E-mail: alfredrr@mail.ru

Филатова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии⁸; заведующая дифференциально-диагностическим отделением⁹. Тел.: +7 (965) 602 07 15. E-mail: mariafs@mail.ru

Цыпленкова Регина Рафаэлевна – врач дифференциально-диагностического отделения⁹. Тел.: +7 (903) 062 58 39. E-mail: regina1977@mail.ru

Шаймуратов Рустем Ильдарович – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии¹. Тел.: +7 (917) 900 55 10. E-mail: russtem@gmail.com

Актуальность. Саркоидоз представляет собой гранулематозное заболевание с неустановленной этиологией. В настоящее время отмечается рост распространенности саркоидоза, изменения клиники заболевания в зависимости от географического положения и факторов окружающей среды.

Цель – анализ базы данных (регистра) больных саркоидозом, зарегистрированных в Республике Татарстан.

Материал и методы. В Татарстане создана электронная база данных, собранных за последние 50 лет, на 2715 больных саркоидозом. Оценивали частоты явлений, рассчитывали критерий сопряженности χ^2 Пирсона для определения связи событий и их статистической значимости.

Результаты. Среди зарегистрированных больных саркоидозом женщин было 69,2%, мужчин – 30,8%. Средний возраст составил 44,2 года (от 15 до 87 лет, медиана 44 года). Мужчины были моложе (медиана 36 лет), чем женщины (медиана 48 лет). Чаще всего больные имели II (47,8%) и I (40,8%) стадии заболевания. Синдром Леффрена наблюдался у 13% больных. Данные биопсии имелись в 42% случаев, за период наблюдения длиной в три десятилетия отмечен рост частоты ее проведения – 21,9, 34,8 и 49,0% соответственно. После 2010 г. отмечен рост II стадии саркоидоза. В течение последних 20 лет уменьшалась доля женщин

и росла доля мужчин с этим заболеванием. Неблагоприятные факторы, связанные с профессией или воздействием окружающей среды, наблюдались в каждом третьем случае. Частота назначения преднизолона снизилась в 2019 г. до 9,1% по сравнению с 23,1% в 2013 г., в то время как частота назначения пентоксифиллина, напротив, выросла в 2019 г. до 58% по сравнению с 14,9% в 2011 г. Каждый третий пациент получал витамин Е.

Выводы. Ежегодно выявляли около 100 новых пациентов с саркоидозом. Отмечен рост II лучевой стадии заболевания. Биопсия проводилась только каждому второму пациенту. Лечение соответствовало международному подходу: применять преднизолон и цитостатики лишь в случае прогрессирования процесса.

Ключевые слова: саркоидоз, распространенность, верификация, лечение

Для цитирования: Визель АА, Шакирова ГР, Визель ИЮ, Кудрявцева ЭЗ, Бурчагина АС, Воробьева НБ, Гизатуллина ЭД, Игониная ОА, Рахимзянов АР, Филатова МС, Цыпленкова РР, Шаймуратов РИ. База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):291–8. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-055.

Поступила 26.02.2020; доработана 29.02.2020; принята к публикации 08.05.2020; опубликована онлайн 18.12.2020

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16»; 420039, г. Казань, ул. Гагарина, 121, Российская Федерация

⁵ ООО «ТАНАР»; 423827, г. Набережные Челны, бульвар Юных Ленинцев, 3А, Российская Федерация

⁶ ООО «Медицинское объединение «Спасение»; 420059, г. Казань, ул. Н. Назарбаева, 47/113, Российская Федерация

⁷ ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация

⁸ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, Российская Федерация

⁹ ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер»; 420075, г. Казань, пос. Дербышки, ул. Прибольничная, 1, Российская Федерация



Саркоидоз – болезнь неизвестной природы, характеризующаяся образованием в пораженных органах неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранул. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность саркоидоза постоянно увеличивается, появляется новая информация, свидетельствующая о многообразии его клинических проявлений [1]. Считается, что на распространенность саркоидоза влияют три этиопатогенетических фактора: географическое положение, этнические особенности и окружающая индивидуума среда. Саркоидоз чаще регистрируется в Северном полушарии. В странах Южной Европы, на юге США и в Японии преимущественно заболевают женщины. На частоту внелегочных локализаций саркоидоза влияет географический признак: в Южной Европе и странах Ближнего Востока / Азии наиболее часто поражается кожа, в Северной Европе, на северо-востоке США и в Японии – глаза, в Индии – печень, в Китае – лимфатические узлы. Самая высокая заболеваемость регистрируется у афроамериканцев независимо от географического положения, при этом их показатели в 2–10 раз превышают показатели, которые в том же регионе имеют люди с белым цветом кожи. Этническая принадлежность в значительной степени влияет на клинический фенотип (возраст при постановке диагноза и частоту торакального и экстраторакального поражения). Было отмечено, что геоэпидемиологические исследования, усиленные большими данными (англ. big data), могут дать важную информацию для понимания влияния этих факторов на частоту и определение клинического фенотипа саркоидоза [2]. В России большими данными по саркоидозу располагала фтизиатрическая служба, но с упразднением VIII группы диспансерного учета (Приказ Минздрава России № 109 от 21.03.2003) точный подсчет этих больных стал крайне затруднителен. При этом актуальность изучения саркоидоза остается высокой в связи с его дифференциально-диагностической значимостью во фтизиатрии, онкологии, пульмонологии, а также других областях медицины – дерматологии, неврологии, кардиологии, офтальмологии ввиду многообразия его проявлений [3]. Вышесказанное определило целесообразность проведения исследования вновь выявленных случаев саркоидоза в Республике Татарстан за последние 50 лет.

Целью настоящей работы была оценка распространенности, особенностей проявления саркоидоза, а также динамики выявления пациентов с этим заболеванием, зарегистрированных

в Республике Татарстан. На 11 февраля 2020 г. база содержала 2715 больных саркоидозом из 46 городов и районов, внесенных в нее в период с 1969 по 2020 г.

Материал и методы

Работа носит инициативный характер и заключается в разработке локальной базы для научного анализа данных за период с 1969 по 2020 г. Основу базы данных больных саркоидозом, созданной на кафедре фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, составили клинические наблюдения проф. А.А. Визеля и диссертационные исследования Г.Р. Шакировой и И.Ю. Визель. Ведение больных и внесение данных в базу осуществлялись при участии врачей ГАУЗ «ГКБ № 16», трех медицинских вузов Казани, страховых компаний, частных клиник Казани и Набережных Челнов, при поддержке главного терапевта Минздрава Республики Татарстан проф. Д.И. Абдулганиевой были разосланы запросы в районы Татарстана. При обработке материала было сопоставлено три временных периода: до 2003 г., когда больные саркоидозом наблюдались в VIII группе учета в противотуберкулезных диспансерах (ПТД); с 2003 по 2010 г., переходный период, когда больные переходили из-под наблюдения фтизиатров к пульмонологам и в общую сеть (Приказ Минздрава Республики Татарстан № 1672 от 13.11.2003); после 2010 г., когда в Татарстане фтизиатры перестали наблюдать этих больных в ПТД и была определена логистика их наблюдения в общей сети (Приказ Минздрава Республики Татарстан № 91 от 09.02.2010).

Статистический анализ. База данных создана и обработана с помощью программы IBM SPSS Statistics 18 (IBM, США). Количественные переменные представлены в виде абсолютных значений $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для описания качественных признаков рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Для оценки связи событий и их статистической значимости рассчитывали критерий сопряженности χ^2 Пирсона [4]. В качестве критического уровня статистической значимости был принят уровень 0,05.

Результаты

Среди зарегистрированных больных саркоидозом женщин было 69,2%, мужчин – 30,8%. Средний возраст составил $44,2 \pm 0,25$ (12,9) года (от 15 до 87 лет, медиана 44 года). Возраст заболевших не имел нормального распределения, мужчины были моложе (медиана 36 лет), чем женщины (медиана 48 лет) (рис. 1). Частота возникновения саркоидоза

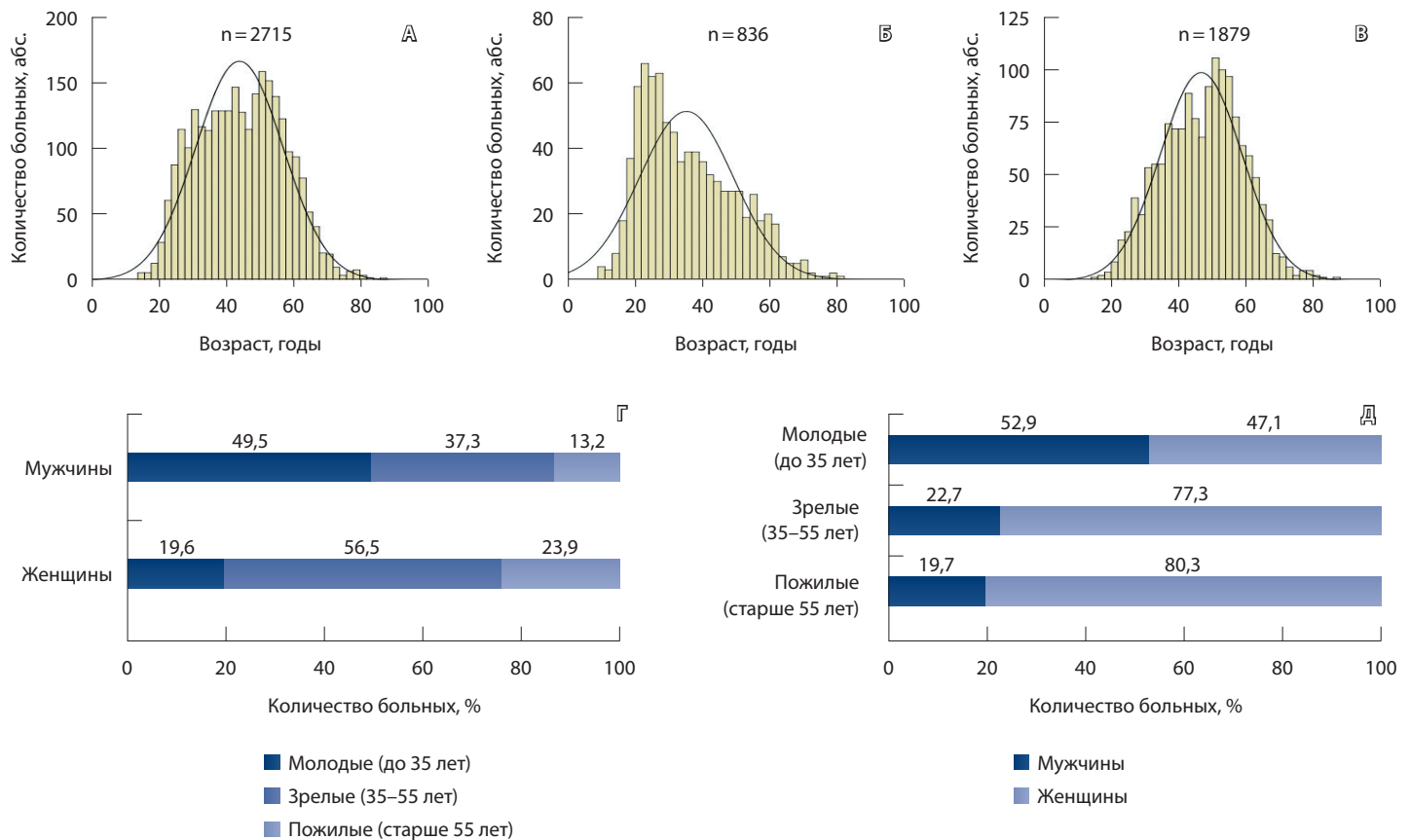


Рис. 1. Распределение по возрасту всех больных саркоидозом (А), мужчин (Б), женщин (В), а также соотношение полов в зависимости от возраста пациентов (Г, Д)

в разном возрасте имела статистически значимую сопряженность с полом ($\chi^2 = 254,566$; d.f. = 2; $p < 0,0001$).

На рис. 1Г и 1Д отражено влияние возраста на гендерную структуру заболевших. В Татарстане среди людей моложе 35 лет чаще заболевали мужчины, тогда как в обеих более старших возрастных группах значимо доминировали женщины.

Сопоставление лучевых стадий

Распределение по частоте лучевых стадий дано на рис. 2, чаще всего процесс был выявлен на II (47,8%) и I (40,8%) стадиях. Синдром Лефгрена наблюдался у 13% больных – у 18,6% с I стадией и 10,5% со II стадией – и имел статистически значимую сопряженность с лучевыми стадиями ($\chi^2 = 65,93$; d.f. = 8; $p < 0,001$). При этом у женщин он встретился в 16,5% случаев, у мужчин – в 5,3%. В возрастной группе до 35 лет синдром Лефгрена отмечен у 11,2%, 36–55 лет – у 15,9%, старше 55 лет – у 8,4%. Корреляция между частотой этого синдрома и возрастом больных была статистически значимой ($\chi^2 = 25,61$; d.f. = 4; $p < 0,0001$).

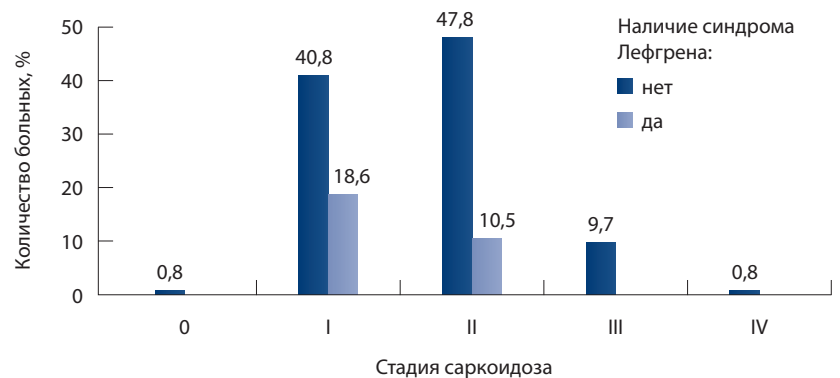


Рис. 2. Частота синдрома Лефгрена в зависимости от лучевой стадии саркоидоза в исследованной когорте больных

Распределение лучевых стадий в зависимости от возраста пациентов отражено на рис. 3. Во всех случаях чаще выявляли больных со II лучевой стадией. В старшей возрастной подгруппе несколько чаще были диагностированы III и IV стадии, а также стадия 0 (внегочные локализации). На этапе первичной диагностики внегочные поражения были выявлены только в 6,7% случаев (не считая

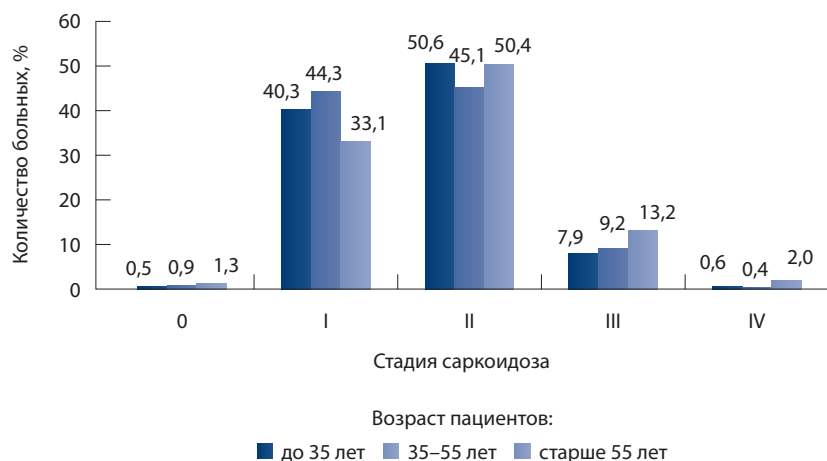


Рис. 3. Частота лучевых стадий саркоидоза в разных возрастных группах



Рис. 4. Частота лучевых стадий саркоидоза в разные периоды времени

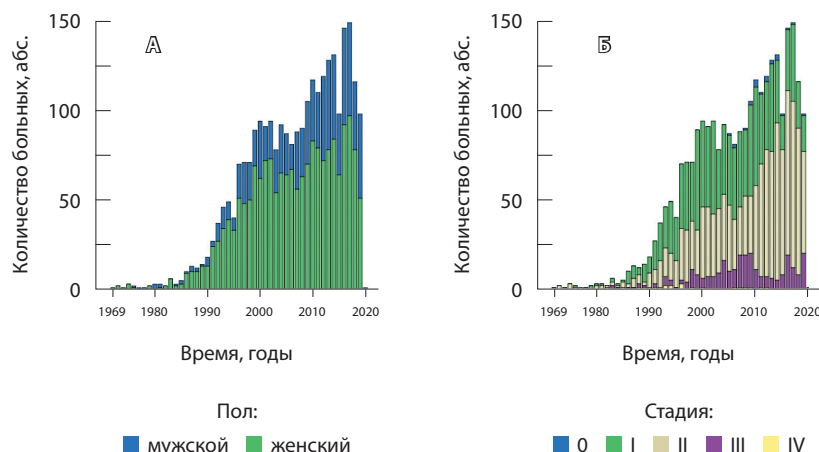


Рис. 5. Частота зарегистрированных случаев вновь выявленного саркоидоза в зависимости от пола пациента (А) и лучевой стадии заболевания (Б)

синдром Лефгрена), у 5,4% мужчин и 7,3% женщин. Их количество незначительно нарастало от подгруппы молодых пациентов к лицам старшего возраста – 5,6, 6,9 и 7,7% соответственно.

Подтверждение диагноза на тканевом уровне было проведено только у 42% пациентов (у 40,4% женщин и 45,5% мужчин), распределение по возрастным группам составило 38,6, 42,2 и 43,5% от младших к старшим соответственно. Чаще всего (в 78,3%) верификация была проведена на нулевой лучевой стадии – при поражении кожи, периферических лимфатических узлов, слюнных желез, а также при удалении селезенки. В случае внутригрудного поражения частота верификации составила 32,9, 47,7, 48,7, 40,9% на I–IV стадиях соответственно.

Было выполнено сопоставление больных саркоидозом, выявленных в Татарстане на протяжении трех временных периодов – до 2003 г., с 2003 по 2010 г. и после 2010 г. (рис. 4). Изменение структуры лучевых стадий наблюдается только в третьем периоде, когда II стадия стала встречаться наиболее часто за счет выделения из фонда обязательного медицинского страхования квот на проведение рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения и вследствие этого широкого внедрения данного метода. Соответственно этим периодам увеличилась и доля гистологически подтвержденных диагнозов, составив 21,9, 34,8 и 49,0%.

Был проведен анализ частоты выявления саркоидоза по годам с оценкой динамики отдельных признаков. Доля женщин варьировалась в разные годы с тенденцией к снижению, например, в 2001 г. она составила 79,1%, в 2009 г. – 66,7%, в 2017 г. – 65%, в 2019 г. – 52% (рис. 5А). При анализе распределения лучевых стадий по годам наиболее значимо было колебание частоты II стадии с тенденцией к нарастанию: в 1986 г. этот показатель составил 20%, в 1999 г. – 28,1%, в 2005 г. – 44,8%, в 2018 г. – 70,7%, в 2019 г. – 58,2% (рис. 5Б).

Наличие факторов риска, связанных с профессией и окружающей средой, которые могли бы создать неблагоприятный преморбидный фон при возникновении саркоидоза, зафиксировано примерно у 1/3 больных: 36,6% в 1998 г., 36,4% в 2007 г., 35,7% в 2019 г. (рис. 6А). В целом чаще всего отмечалось воздействие химических факторов (13,8%), органических пылей (4,3%), факторов, связанных с работой в сфере здравоохранения (3,2%). Начиная с 2006 г. наблюдается отчетливая тенденция к увеличению доли диагнозов, верифицированных биопсией. Если в 1998 г. биопсия была проведена только 22,5% больных, то в 2006 г. – уже 38%, а в 2019 г. – 49% (рис. 6Б).

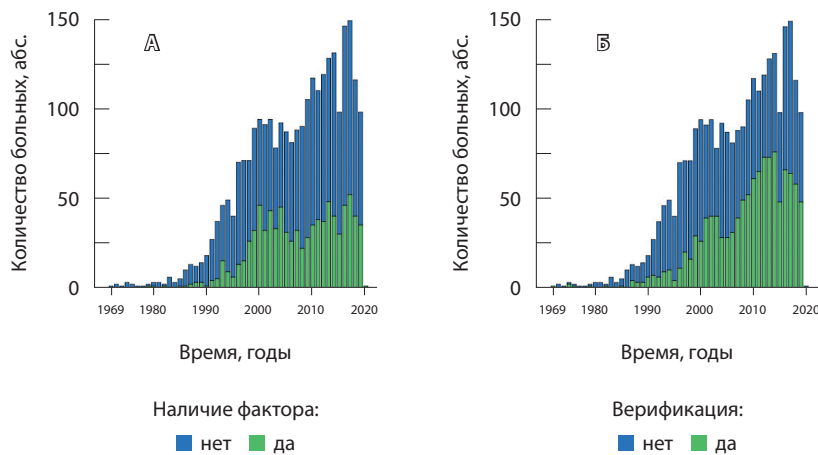


Рис. 6. Частота зарегистрированных случаев вновь выявленного саркоидоза в зависимости от наличия факторов риска, связанных с профессией и влиянием окружающей среды (А), а также от доли гистологически подтвержденных диагнозов (Б)

Анализ лечения

Был проведен анализ начальной тактики ведения больных после выявления саркоидоза. Эту информацию удалось получить у 2102 из 2715 больных, занесенных в базу. Чаще всего назначался пентоксифиллин в сочетании с витамином Е – у 31,3%, только витамин Е – у 30,5%, на третьем месте были системные глюкокортикостероиды (СГКС) – 18,7%. Наблюдение без лечения составило 15,6%, метотрексат назначался в 2% случаев, ингаляционные стероиды – в 1,6%, остальные назначения были единичными.

При сравнении трех временных периодов только после 2010 г. были отмечены существенные изменения: нарастание применения пентоксифиллина с 21,2 до 42,6% и некоторое снижение частоты назначения СГКС – с 22,8 до 15,8%. При сопоставлении возрастных групп в целом статистически значимых различий в терапевтической тактике не зарегистрировано, только частота назначения системных стероидов возросла с 15,2 до 22,3% при сравнении молодых и пожилых пациентов. Среди получавших СГКС II лучевая стадия была у 61,2% больных, I стадия – у 25,1%, III стадия – у 10,4%.

На рис. 7 продемонстрированы различные подходы к ведению вновь выявленных больных саркоидозом, рис. 8 дополняет и детализирует картину. Из графиков видно, что частота назначения СГКС снизилась от 23,1% в 2013 г. до 9,1% в 2019 г., в то время как частота назначений пентоксифиллина, напротив, выросла – от 14,9% в 2011 г. до 58% в 2019 г. Частота назначения витамина Е варьировала между годами без каких-либо тенденций к динамике и составляла, например, в 2002 г.

27,2%, а в 2019 г. – 33,0%. Наиболее часто врачи предпочитали лечению активное наблюдение в 2011 г. (42,6%), тогда как до 1987 г. почти всем больным сразу назначали лекарственные препараты. В 2018 г. активное наблюдение без фармакотерапии было выбрано в 2,6% случаев, в 2019 г. всем пациентам была назначена какая-либо терапия.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что количество вновь выявленных больных саркоидозом в Татарстане растет, ежегодно регистрируется около 100 новых случаев. Мы сопоставили наши данные с последней публикацией регистра больных Британского Торакального общества (British Thoracic Society, BTS) и большим эпидемиологическим исследованием, проведенным в Онтарио (Канада) в 1991–2015 гг. [5, 6]. В Великобритании среди больных саркоидозом преобладали мужчины (58%), средний возраст пациентов составил 50 лет [5], в Канаде зарегистрировано 53,1% женщин (их средний возраст был 48 лет, мужчин – 45 лет [6]), тогда как в Татарстане было 69,2% женщин, средний возраст всех больных составил 44,2 года (46,7 года для женщин, 38,5 года для мужчин). В опубликованном ранее исследовании саркоидоза в Татарстане в 80-е гг. XX в. отмечено, что женщин было в 2 раза больше, чем мужчин, 75% были в возрасте 30–49 лет, 50% имели I стадию саркоидоза, 30% – II, 20% – III стадию [7]. В нашем исследовании доля заболевших женщин нарастала с возрастом, тогда

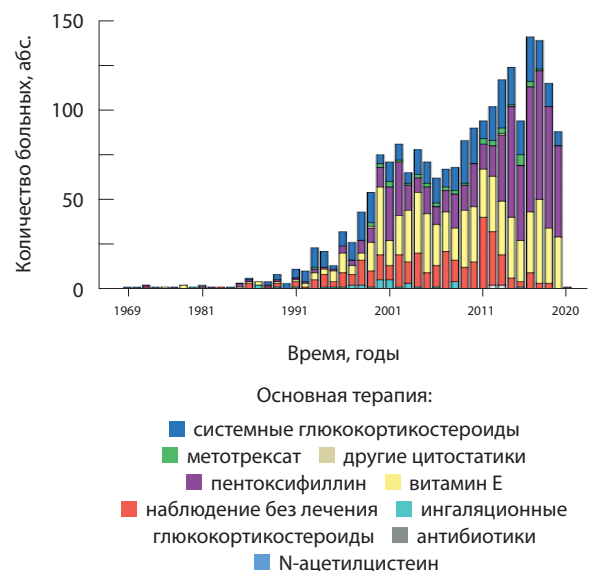


Рис. 7. Частота зарегистрированных случаев вновь выявленного саркоидоза в зависимости от различных подходов к стартовой терапии (n = 2102)

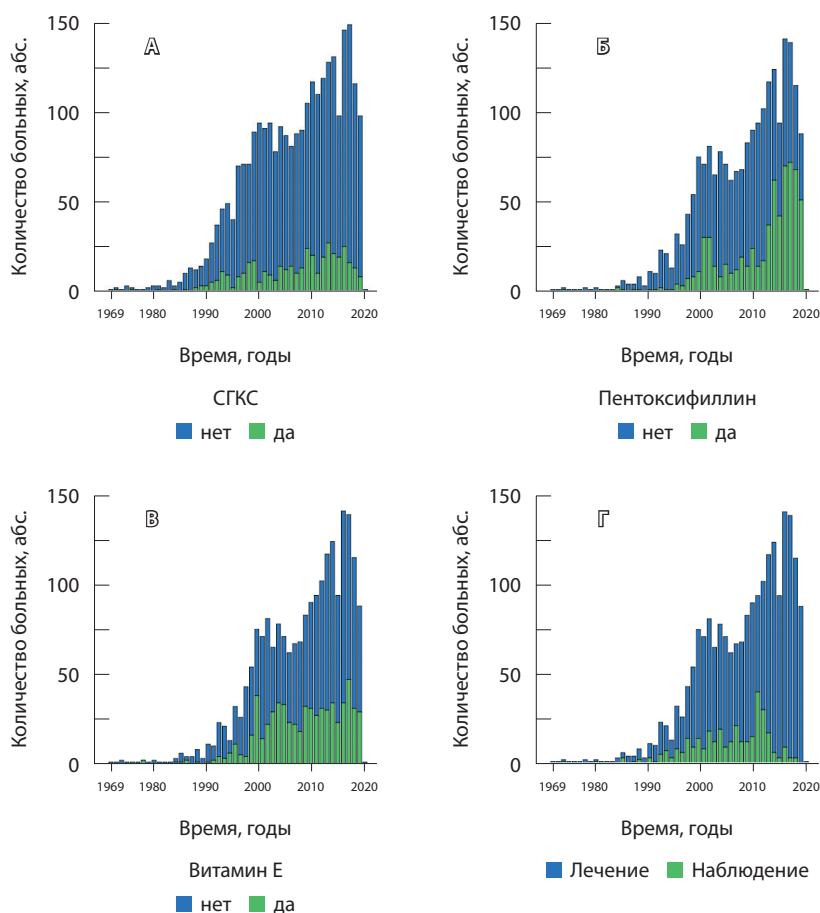


Рис. 8. Частота зарегистрированных случаев вновь выявленного саркоидоза в зависимости от количества пациентов, получавших в качестве начальной терапии системные глюкокортикостероиды (СГКС) (А), пентоксифиллин (Б), витамин Е (В), а также наблюдавшихся без лечения (Г) (n=2102)

как среди пациентов в возрасте до 30 лет преобладала доля мужчин. Канадские исследователи отмечали тенденцию к смещению бремени этой болезни от женщин к мужчинам [6]. Интересен тот факт, что и в нашей республике за последние 20 лет произошли изменения – снизилась доля женщин и выросла доля мужчин (до 41,8% в 2019 г.). Различия в соотношении мужчин и женщин наглядны и при сравнении данных других стран. Преобладание мужчин (54,7%) отмечено в регистре больных саркоидозом в Польше в 2008–2015 гг. [8]. В Израиле в 2010–2015 гг. среди вновь выявленных больных женщины составляли 67,5%, а средний возраст вновь выявленных больных достигал 62 лет [9]. При сохранении в мире влияния географического положения на гендерное распределение вновь выявленных больных саркоидозом в Татарстане за последние 50 лет отмечено перераспределение женщин и мужчин с преобладанием последних.

В исследованной популяции наиболее часто наблюдалась II лучевая стадия (47,8%), которая в последнее десятилетие достигла 62,5% среди вновь выявленных больных (до 2003 г. II стадия составляла 38,6%, а в 1988 г., по данным Р.И. Слеповой и соавт., – 30% [7]). Такие показатели мы связали с широким внедрением рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения, которая более точно характеризует внутригрудные изменения при саркоидозе. В регистре Великобритании (после исключения записей без указания стадии) лучевые стадии от 0 до IV составили 9,5, 27,9, 33,7, 12,7 и 16,2% соответственно [5], тогда как в нашем исследовании – 0,8, 40,8, 47,8, 9,7, 0,8%. Обращает на себя внимание высокий процент внелегочных поражений в британской когорте пациентов по сравнению с нашей (9,5 против 0,8%), а также фиброзной стадии саркоидоза (16,2 против 0,8%). Это может быть связано с поздним выявлением больных. По нашим данным, 47,2% больных, обратившихся к пульмонологу в Татарстане, были выявлены при профилактическом осмотре на основании флюорограмм, тогда как в Великобритании флюорография массово не проводится.

За последние 20 лет доля верифицированных случаев саркоидоза в Татарстане увеличилась более чем вдвое: с 22,5% в 1998 г. до 49% в 2019 г., ведущим способом получения материала остается видеотракоскопическая биопсия. В Великобритании подтверждение на тканевом уровне было получено в 64% случаев, среди которых в 79% материал был взят из внутригрудных лимфатических узлов [5]. В канадском регистре, включавшем 18550 больных саркоидозом, гистологические данные были только у 3819 (20,6%) пациентов, при этом преобладал трансбронхиальный способ получения биоптата [6]. В то же время в Израиле в анализ были включены больные со 100% подтверждением диагноза (95,8% при бронхоскопии и 4,2% при медиастиноскопии) [9]. Сопоставление с данными литературы свидетельствовало о недостаточной частоте применения трансбронхиальной малоинвазивной верификации.

Наше исследование выявило изменения в тактике лечения больных за последние 20 лет со значительным снижением применения СГКС в качестве стартовой терапии и увеличением доли больных, получавших пентоксифиллин. В Великобритании СГКС назначались при выявлении 39% больных [5], в то время как в Татарстане – в 18,7% случаев за весь период анализа (со снижением с 22,8 до 15,8%). В Канаде доля получавших СГКС составила 40,3%, а метотрексат в качестве начальной терапии был избран в 4,6% случаев [6]



(в Татарстане – в 2% случаев). Следует отметить, что в публикациях авторов из Великобритании, Канады, Израиля не было упоминаний о применении при саркоидозе пентоксифиллина или витамина Е.

В настоящее время заполнение регистра продолжается на той же инициативной основе, для того чтобы контролировать количество случаев и особенности проявления саркоидоза в Республике Татарстан.

Выводы

1. За последние 50 лет частота новых случаев саркоидоза значительно возросла, ежегодно выявляется не менее 100 новых пациентов.
2. Особенности современной диагностики саркоидоза в Республике Татарстан позволяют выявлять его на более ранних стадиях, чем за

рубежом. Внедрение рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения привело к росту диагностики внутригрудного саркоидоза на II лучевой стадии.

3. Частота гистологической верификации остается недостаточно высокой, не превышая 50% вновь выявленных случаев. Среди способов получения материала преобладают видеоторакоскопические вмешательства по сравнению с трансбронхиальным получением материала.
4. Тактика ведения вновь выявленных больных саркоидозом в Татарстане с минимальной частотой раннего назначения системных глюкокортикостероидов соответствует международному подходу. В то же время начальная фармакотерапевтическая тактика отличалась от зарубежной применением пентоксифиллина и витамина Е. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Визель – концепция и дизайн исследования, сбор и занесение данных в базу, статистическая обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Г.Р. Шакирова – сбор и занесение данных в базу, контроль качества данных, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; И.Ю. Визель – концепция исследования, сбор и занесение данных в базу, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов исследования, написание

текста; Э.З. Кудрявцева – сбор и формализация данных, редактирование рукописи; А.С. Бурчагина – сбор и формализация данных; Н.Б. Воробьева – сбор и формализация данных; Э.Д. Гизатуллина – сбор и контроль качества данных, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; О.А. Игонина – сбор и формализация данных; А.Р. Рахимзянов – сбор и формализация данных, редактирование рукописи; М.С. Филатова – сбор и формализация данных; Р.Р. Цыпленкова – сбор и формализация данных; Р.И. Шаймуратов – сбор и формализация данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность академику РАН А.Г. Чучалину, профессорам Е.И. Шмелеву и М.М. Ильковичу за первичную идею создания базы данных и направления ее анализа.

Литература / References

1. Визель АА, ред. Саркоидоз: монография. М.: Атмосфера; 2010. 416 с. [Vizel AA, editor. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera; 2010. 416 p. Russian.]
2. Brito-Zerón P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M; Autoimmune Big Data Study Group. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(6):1052–64.
3. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019;3(3):358–75. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006.
4. Наследов АД. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2008. 416 с. [Nasledov AD. [SPSS 15: professional statistical data analysis]. Saint Petersburg: Piter; 2008. 416 p. Russian.]
5. Thillai M, Chang W, Chaudhuri N, Forrest I, Ho LP, Lines S, Maher TM, Spencer LG, Spiteri M, Coker R. Sarcoidosis in the UK: insights from British Thoracic Society registry data. BMJ Open Respir Res. 2019;6(1):e000357. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000357.
6. Fidler LM, Balter M, Fisher JH, To T, Stanbrook MB, Gershon A. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. Eur Respir J. 2019;54(4):1900444. doi: 10.1183/13993003.00444-2019.
7. Слепова РИ, Галиаскарова ЭР, Домрачева ОВ. Роль фтизиатрической службы в выявлении и лечении больных саркоидозом. В: Адамович ВН. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких. М.; 1988. с. 16–9. [Slepova RI, Galiasarkarova ER, Domracheva OV. [Role of phthisiological unit in case detection and treatment of patients with sarcoidosis]. In: Adamovich VN. [Differential diagnosis of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis]. Moscow; 1988. p. 16–9. Russian.]
8. Bogdan M, Nitsch-Osuch A, Kanecki K, Goryński P, Tyszkowski P, Barańska A, Samel-Kowalik P. Sarcoidosis among hospitalized patients in Poland: a study based on a National hospital registry. Pol Arch Intern Med. 2019;129(9):580–5. doi: 10.20452/pamw.14927.
9. Markevitz N, Epstein Shochet G, Levi Y, Israeli-Shani L, Shitrit D. Sarcoidosis in Israel: Clinical Outcome Status, Organ Involvement, and Long-Term Follow-Up. Lung. 2017;195(4):419–24. doi: 10.1007/s00408-017-0015-4.



Database of patients with sarcoidosis of the Republic of Tatarstan: a retrospective analysis for 50 years

A.A. Vizel¹ • G.R. Shakirova^{1,2} • I.Yu. Vizel^{1,3} • E.Z. Kudryavtseva⁴ • A.S. Burchagina⁴ • N.B. Vorobyova⁵ • E.D. Gizatullina¹ • O.A. Igonina⁶ • A.R. Rakhimzyanov^{1,7} • M.S. Filatova^{8,9} • R.R. Tsyplenkova⁹ • R.I. Shaimuratov¹

Background: Sarcoidosis is a granulomatous disease with no established etiology. The prevalence of sarcoidosis is growing, there are changes in the clinic of the disease depending on geolocation and the environment.

Aim: To analyze the database (register) of sarcoidosis patients registered with this disease in the Republic of Tatarstan.

Materials and methods: In Tatarstan, an electronic database of 2715 patients with sarcoidosis has been created, collected over the past 50 years. The frequencies of the phenomena were estimated, and the Chi-square Pearson criterion was calculated to assess the relationship of events and their reliability.

Results: There were 69.2% of women and 30.8% of men. The average age was 44.2 years (15 to 87 years, median 44 years). Men were younger (median 36 years old) than women (median 48 years old). Most often, there was stage II (47.8%) and stage I (40.8%). Löfgren's syndrome was in 13% of patients. 42% had biopsy data, over three decades its frequency increased – 21.9%, 34.8% and 49.0%, respectively. After 2010, there was an increase in stage II sarcoidosis, over the past 20 years, the proportion of women has decreased and the proportion of men has grown. Adverse factors of the profession or

the environment were in every third patient. The frequency of prescribing prednisone decreased from 2013 to 2019 from 23.1% to 9.1%, and pentoxifylline increased from 14.9% in 2011 to 58% in 2019. Every third patient received vitamin E.

Conclusion: About 100 new patients were identified annually. An increase in the II radiation stage of sarcoidosis was noted. A biopsy was performed only on every second patient. The treatment was consistent with the international approach – to use prednisone and cytostatics only with the progression of the process.

Key words: sarcoidosis, prevalence, verification, treatment

For citation: Vizel AA, Shakirova GR, Vizel IYu, Kudryavtseva EZ, Burchagina AS, Vorobyova NB, Gizatullina ED, Igonina OA, Rakhimzyanov AR, Filatova MS, Tsyplenkova RR, Shaimuratov RI. Database of patients with sarcoidosis of the Republic of Tatarstan: a retrospective analysis for 50 years. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(5):291–8. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-055.

Received 26 February 2020; revised 29 February 2020; accepted 8 May 2020; published online 18 December 2020

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

A.A. Vizel, the study concept and design, data collection, posting and analysis, statistical analysis, text writing; G.R. Shakirova, data collection and posting, quality control test, analysis of the study results, text writing and editing; I.Yu. Vizel – the study concept, data collection and posting, statistical analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; E.Z. Kudryavtseva, data collection and formalisation, text editing; A.S. Burchagina, data collection and formalisation; N.B. Vorobyova, data collection and formalisation; E.D. Gizatullina, data collection, quality control test, analysis of the study results, text writing and editing; O.A. Igonina, data collection and formalisation; A.R. Rakhimzyanov, data collection and formalisation, text editing; M.S. Filatova, data collection and formalisation; R.R. Tsyplenkova, data collection and formalisation; R.I. Shaimuratov, data collection and formalisation. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved its final version before publication.

Acknowledgments

The authors are grateful for the primary idea of developing the database and its evaluation category to A.G. Chuchalin, Member of Russ. Acad. Sci., E.I. Shmelev, Professor, and M.M. Ilkovich, Professor.

Alexander A. Vizel – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Phthiopulmonology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>

✉ 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation. Tel.: +7 (987) 296 25 99. E-mail: lordara@inbox.ru

Gulnaz R. Shakirova – MD, PhD, Assistant, Chair of Phthiopulmonology¹; Pulmonologist, Department of Pulmonology². Tel.: +7 (917) 884 30 39. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

Irina Yu. Vizel – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Phthiopulmonology¹; Research Fellow³. Tel.: +7 (917) 903 91 13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Elvira Z. Kydryavtseva – Head of Department of Pulmonology⁴. Tel.: +7 (917) 269 68 88. E-mail: elk-a@inbox.ru

Alina S. Burchagina – Pulmonologist, Department of Pulmonology⁴. Tel.: +7 (919) 624 28 65. E-mail: burchagina.alina@mail.ru

Natalya B. Vorobyova – Pulmonologist⁵. Tel.: +7 (917) 294 73 15. E-mail: med9@list.ru

Elvira D. Gizatullina – MD, PhD, Assistant, Chair of Phthiopulmonology¹. E-mail: gizatullinaelia@yandex.ru

Olga A. Igonina – Pulmonologist⁶. Tel.: +7 (960) 041 00 69. E-mail: mashmaut@mail.ru

Alfrit R. Rakhimzyanov – Assistant, Chair of Hygiene and Occupational Medicine¹; Senior Teacher, Institute of Fundamental Medicine and Biology⁷. Tel.: +7 (843) 571 12 97. E-mail: alfredrr@mail.ru

Maria S. Filatova – MD, PhD, Assistant, Chair of Phthiology and Pulmonology⁸; Head of Department of Differential Diagnosis⁹. Tel.: +7 (965) 602 07 15. E-mail: mariafs@mail.ru

Regina R. Tsyplenkova – Physician, Department of Differential Diagnosis⁹. Tel.: +7 (903) 062 58 39. E-mail: regina1977@mail.ru

Rustem I. Shaimuratov – MD, PhD, Assistant, Chair of Phthiopulmonology¹. Tel.: +7 (917) 900 55 10. E-mail: russtem@gmail.com

¹Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

²Republican Clinical Hospital; 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

³Central Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya alleya, Moscow, 107564, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital No. 16; 121 Gagarina ul., Kazan, 420039, Russian Federation

⁵Family clinic "Tanar"; 3A Yunykh Lenintsev bul'var, Naberezhnye Chelny, 423827, Russian Federation

⁶Medical Association "Salvation"; 47/113 N. Nazarbaeva ul., Kazan, 420059, Russian Federation

⁷Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya ul., Kazan, 420008, Russian Federation

⁸Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11 Mushtari ul., Kazan, 420012, Russian Federation

⁹All Republic Clinical Tuberculosis Dispensary; 1 Pribol'nichnaya ul., Derbyshki poselok, Kazan, 420075, Russian Federation



Оригинальная статья

Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Болотова Е.В.¹ • Дудникова А.В.¹ • Трембач В.В.²

Актуальность. Применение препаратов витамина D в терапии депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) патофизиологически обосновано, однако не всегда осуществимо в клинической практике. Это может быть связано с отсутствием рекомендаций для данной группы больных, а также неадекватной выборкой пациентов, имеющих на момент начала исследования высокие значения уровня витамина D либо невыраженные нарушения психоэмоционального статуса.

Цель – оценить динамику психоэмоционального статуса больных ХОБЛ на фоне поддержания витамина D на уровне более 34,3 нг/мл в течение года.

Материал и методы. В исследование включено 264 пациента с ХОБЛ (GOLD 2–4). Все пациенты были рандомизированно распределены в основную и контрольную группы (135 и 129 человек соответственно). Пациенты каждой группы, в свою очередь, были разделены

на 4 подгруппы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1 секунду и уровнем витамина D. Всем больным был назначен препарат неактивного витамина D (colecalciferol): в основной группе – по схеме, обеспечивающей поддержание значения микронутриента более целевого показателя в течение 12 месяцев, в контрольной – по стандартной схеме коррекции дефицита витамина D. Симптомы депрессии оценивали с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale-15, GDS-15) в начале исследования и после его окончания.

Результаты. Через 12 месяцев на фоне лечения витамином D в основной группе выявлено статистически значимое снижение частоты тяжелой депрессии (14,8 и 6,7%, $\chi^2=4,67$, $p=0,04$) и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом (28,2 и 49,6%, $\chi^2=13,11$, $p=0,03$). Кроме того, зафиксированы значимые различия в отношении показателя частоты тяжелой депрессии в основной

и контрольной группах через 12 месяцев после лечения: 6,7 и 14,7% соответственно ($\chi^2=4,52$, $p=0,02$).

Заключение. Поддержание уровня витамина D более 34,3 нг/мл у пациентов с ХОБЛ в течение 12 месяцев позволяет уменьшить долю больных с тяжелой депрессией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, депрессивные расстройства, витамин D, кардиоваскулярные нарушения

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Трембач ВВ. Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):299–306. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-063.

Поступила 12.12.2019; доработана 18.11.2020; принята к публикации 24.11.2020; опубликована онлайн 03.12.2020

Депрессивные расстройства представляют собой одно из важнейших коморбидных заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Систематический обзор показал, что пациенты с ХОБЛ совершают самоубийства в 1,9 раза чаще, чем люди без этого заболевания [1]. Взаимосвязь ХОБЛ и депрессивных расстройств считают двусторонней: тяжелое течение ХОБЛ предрасполагает пациента к нарушению психоэмоционального статуса, а тяжелое депрессивное состояние увеличивает риск развития неблагоприятных исходов при ХОБЛ [2]. Таким образом, сформировавшийся «порочный круг» требует одновременного воздействия на оба механизма.

В литературе положительное влияние коррекции дефицита витамина D при ХОБЛ широко

обсуждается и, наряду с патофизиологической основой, чаще всего находит клиническое подтверждение [3, 4]. Мнения авторов относительно терапии депрессивных состояний расходятся [5, 6]. При этом такие аспекты, как наличие рецепторов к витамину D в головном мозге и выявление его способности синтезировать 1-альфа-гидроксилазу, участвующую в финальном превращении неактивного витамина D в активную фракцию, а также участие в регуляции синтеза NO-синтазы в спинном и головном мозге, ацетилхолина и дофамина, подтверждают обоснованность научного поиска [7, 8]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что прием витамина D может быть эффективным вспомогательным средством для лечения тяжелой депрессии. Однако возможные антидепрессивные



Болотова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Дудникова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>
✉ 350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 4/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (918) 471 21 22. E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Трембач Валерия Валерьевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог эндокринологического отделения²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1463-2610>. Тел.: +7 (918) 471 21 22. E-mail: rahill_de_novo@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, Российская Федерация

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2, Российская Федерация

эффекты витамина D у больных ХОБЛ остаются недостаточно изученными.

Цель – оценить динамику психоэмоционального статуса больных ХОБЛ на фоне поддержания витамина D на уровне более 34,3 нг/мл в течение года.

Материал и методы

Дизайн исследования. В исследование включено 264 пациента с ХОБЛ (GOLD 2–4). Все пациенты были рандомизированы на основную группу, состоящую из 135 человек, и контрольную группу, включавшую 129 человек. Пациенты каждой группы, в свою очередь, были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и уровнем витамина D. Всем пациентам был назначен препарат неактивного витамина D (колекальциферол). В основной группе контроль уровней витамина D, ионизированного кальция, фосфора крови, паратиреоидного гормона (ПТГ) проводили 1 раз в 12 недель до 12-го месяца исследования. В группе контроля исследование уровня 25(ОН)D проводили на этапе включения в исследование и через 12 месяцев. Психоэмоциональный статус пациентов основной и контрольной групп также оценивали на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

Критерии соответствия. Критериями включения были наличие документированного диагноза ХОБЛ и подписанное информированное согласие пациента. Критериями невключения послужили документированный диагноз ХОБЛ легкого течения (GOLD 1), острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, эпизод нарушения мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA), аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания; любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; отказ от участия в исследовании. К критериям исключения были причислены прием препаратов, влияющих на уровень витамина D (противосудорожные, антиретровирусные, противогрибковые, холестирамин, системные глюкокортикостероиды); прием препаратов кальция и витамина D, перенесенное оперативное лечение на околощитовидных железах, заболевания паращитовидных желез.

Условия проведения. В исследование включены пациенты, получавшие плановое лечение ХОБЛ в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара.

Продолжительность исследования: с 2017 по 2019 г. Включение в исследование составило 4 месяца, проведение исследования – 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства. На этапе включения в исследование всем пациентам был назначен препарат неактивного витамина D (колекальциферол) в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) [9]. В предыдущем исследовании мы выявили точку отсечения уровня витамина D, соответствующую минимальному кардиоваскулярному риску у пациентов с ХОБЛ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) 1–2-й стадии, определенную как значение 25(ОН)D более 34,3 нг/мл [10]. Расчет времени приема насыщающей дозы препарата (7000 МЕ) в основной группе проводили по разработанному нами калькулятору с учетом факторов риска снижения уровня витамина D [11]. Далее пациенты основной группы были переведены на прием поддерживающей дозы препарата (2000 МЕ). На 48-й неделе приема поддерживающей дозы витамина D в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3, 4) и исходным дефицитом витамина D, ввиду снижения уровня витамина D ниже целевых значений, проведен повторный расчет времени приема насыщающей дозы посредством разработанного нами калькулятора [11]. Целью проводимой в основной группе терапии стало достижение и поддержание уровня витамина D выше 34,3 нг/мл в течение 12 месяцев. Пациенты контрольной группы получали терапию препаратами неактивного витамина D в соответствии с рекомендациями РАЭ [9].

Основной исход исследования. Симптомы депрессии оценивали с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale-15, GDS-15).

Дополнительные исходы исследования. К дополнительным результатам исследования отнесено изменение уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ крови. Кроме того, выполняли оценку функции почек пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии, а именно контроль значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии, на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

Анализ в подгруппах. На этапе включения в исследование всем пациентам проводили спирометрию с распределением в подгруппу ОФВ₁ ≥ 50%



или $\text{ОФВ}_1 < 50\%$. Далее в каждой из подгрупп выполняли контроль уровня витамина D, на основании результатов причисляли пациента к группе дефицита (< 20 нг/мл) либо недостаточности (20–30 нг/мл) витамина D.

Методы регистрации исходов. Используемая для оценки психоэмоционального статуса шкала GDS-15 включает в себя 15 вопросов. Нормальными считали показатели от 0 до 4 баллов, сумму баллов от 5 до 7 определяли как легкую депрессию, от 8 до 11 – как умеренную, от 12 до 15 – как тяжелую [12]. С целью оценки функционального состояния почек всем пациентам проводили расчет СКФ по формуле CKD-EPI для европеоидной расы (KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), НОНР (Научное общество нефрологов России)). Стратификацию ХБП по степени снижения СКФ проводили по классификации KDIGO (2013) и НОНР (2012) [13]. Альбуминурию исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе для клинической химии OLYMPUS AU 640c с использованием реагентов производства Beckman Coulter (США) и BioSystems (Испания) [14]. Стратификацию степени альбуминурии проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2013), НОНР (2012). Исследование содержания сывороточного витамина 25(ОН)D и уровня ПТГ выполняли с помощью коммерческих наборов для проведения иммуноферментного анализа фирмы «БиоХимМак» (Россия), производство DIAsource (Бельгия). Градация по степени снижения уровня витамина D проводилась согласно клиническим рекомендациям РАЭ 2014 г. Исследование уровня 25(ОН)D проводили после трехдневной отмены приема препарата.

Этическая экспертиза. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 39 от 15.12.2015). Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013, пакета прикладных программ MedCalc для Windows (версия 17.4, Бельгия). Количественные переменные представлены

в виде медианы и интерквартильных интервалов (Me (25–75-й перцентили)), качественные признаки – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна – Уитни для непараметрического распределения, критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера – для качественных показателей. Применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для параметрических данных и критерий Краскела – Уоллиса для непараметрических. Корреляционные связи изучали с помощью рангового метода Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу вошли 135 больных ХОБЛ 2–4-й степени тяжести (мужчины, средний возраст – $72,2 \pm 3,8$ года, средний стаж болезни – $23,1 \pm 3,4$ года). ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 70 (51,8%) пациентов, тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) – у 65 (48,2%) пациентов.

Больные были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями ОФВ_1 и уровнем витамина D: 1-я подгруппа включала 36 пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл, 2-я – 32 пациента с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл, 3-я – 28 пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл, 4-я – 33 пациента с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл.

Группу контроля составили 129 пациентов мужского пола, из которых ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 68 (52,7%), тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) – у 61 (47,2%). Пациенты группы контроля также были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями ОФВ_1 и уровнем витамина D: 1-я подгруппа включала 36 пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл, 2-я – 32 пациента с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл, 3-я – 28 пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл, 4-я – 33 пациента с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Основные результаты исследования

На начальном этапе исследования показатели пациентов по степени выраженности депрессии в основной и контрольной группах были сопоставимы



(табл. 3). Нормальный психоэмоциональный статус диагностирован у 38 (28,2%) и 36 (27,9%), легкая депрессия – у 51 (37,8%) и 46 (35,7%), умеренная – у 26 (19,3%) и 25 (19,4%), тяжелая – у 20 (14,8%) и 22 (17,1%) пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Положительные корреляции средней силы выявлены между суммой баллов по шкале GDS-15 и частотой обострений ХОБЛ в год как в основной, так и в контрольной группах ($r_{\text{осн}}=0,59$, $p=0,022$ / $r_{\text{контр}}=0,62$, $p=0,031$), между выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r_{\text{осн}}=0,66$, $p=0,031$ / $r_{\text{контр}}=0,65$, $p=0,022$).

Через 12 месяцев на фоне лечения витамином D в основной группе выявлено статистически значимое снижение частоты тяжелой депрессии (14,8 против 6,7% в контрольной группе, $\chi^2=4,67$, $p=0,04$) и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом (28,2 против 49,6%, $\chi^2=13,11$, $p=0,03$). Кроме того, зарегистрированы значимые различия между частотой

тяжелой депрессии в основной и контрольной группах через 12 месяцев после лечения: 6,7 против 14,7% ($\chi^2=4,52$, $p=0,02$).

Дополнительные результаты исследования

На фоне лечения произошло увеличение уровня кальция сыворотки крови, тогда как уровень щелочной фосфатазы снизились (средняя разница в группах до и после лечения составила 0,69 мг/дл (95% доверительный интервал (ДИ) 0,31–1,06; $p=0,001$) и -20,25 Е/л (95% ДИ -35,14 – -5,38; $p=0,005$) для сывороточного кальция и щелочной фосфатазы соответственно). Уровень сывороточного фосфора в крови статистически значимо не изменился ни в одной группе ($p>0,5$). Следует также отметить улучшение функции почек, определяемое на основании повышения СКФ у 58 (42,9%) пациентов. На фоне приема витамина D частота протеинурии у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не изменилась (80/73,3%; $p=0,71$), при этом у 16 (24,1%) пациентов уменьшилась степень тяжести альбуминурии с А3 до А2.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы (n = 135)

Показатель, Ме (Q1–Q3)	Первая подгруппа (n = 36)	Вторая подгруппа (n = 34)	Третья подгруппа (n = 31)	Четвертая подгруппа (n = 34)	Значение p
ОФВ ₁ , %	72 (62–77)	52 (51–56)	46 (32–48)	40 (38–47)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (0–1)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{3-4}=0,001$
ИМТ, кг/м ²	29,3 (27,1–37,5)	26,3 (25,4–28,6)	24,5 (21,5–27,1)	21,6 (20,9–26,8)	$p_{2-3}=0,03$ $p_{3-4}=0,03$
ИКЧ, пачка/лет	10 (5–23)	18 (11–27)	30 (18–38)	34 (21–38)	$p_{2-3}=0,007$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (69–78)	72 (62–76)	69 (63–75)	62 (60–73)	$p_{2-3}=0,03$ $p_{3-4}=0,02$
Витамин D, нг/мл	25 (20–26)	13 (9–18)	24 (22–25)	11 (5–14)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
Кальций общий, ммоль/л	2,38 (2,34–2,46)	2,4 (2,39–2,51)	2,37 (2,36–2,41)	2,41 (2,4–2,45)	Нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 (1,18–1,25)	1,19 (1,17–1,23)	1,2 (1,19–1,21)	1,22 (1,17–1,26)	Нд
ПТГ, пг/мл	65 (64–68)	69 (68–70)	62 (55–67)	76 (68–79)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
САТ	19 (16–22)	22 (18–27)	24 (22–29)	28 (24–34)	$p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,024$
mMRC	2 (0–2)	2 (1–2)	2 (2–3)	3 (2–4)	$p_{1-2}=0,031$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,039$

CAT – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (Оценочный тест по ХОБЛ), mMRS – modified Medical Research Council (Шкала оценки степени одышки), ИКЧ – индекс курящего человека, ИМТ – индекс массы тела, нд – недостоверно, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПТГ – паратиреоидный гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких



Показатель, Ме (Q1–Q3)	Первая подгруппа (n = 36)	Вторая подгруппа (n = 32)	Третья подгруппа (n = 28)	Четвертая подгруппа (n = 33)	Значение p
ОФВ ₁ , %	74 (67–76)	53 (49–59)	44 (31–47)	37 (35–49)	p ₁₋₂ = 0,009 p ₂₋₃ = 0,015
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (0–1)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)	p ₁₋₂ = 0,034 p ₂₋₃ = 0,031 p ₃₋₄ = 0,003
ИМТ, кг/м ²	31,2 (24,9–35,1)	27,2 (24,3–29,7)	23,7 (21,8–28,2)	20,6 (19,8–25,8)	p ₂₋₃ = 0,027 p ₃₋₄ = 0,042
ИКЧ, пачка/лет	12 (5–27)	20 (10–25)	32 (18–34)	36 (19–39)	p ₂₋₃ = 0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77 (67–81)	71 (60–74)	69 (60–72)	64 (60–78)	p ₃₋₄ = 0,009
Витамин D, нг/мл	23 (20–25)	12 (8–19)	25 (21–27)	12 (6–15)	p ₁₋₂ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,37 (2,30–2,45)	2,38 (2,36–2,49)	2,36 (2,35–2,41)	2,36 (2,30–2,45)	Нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,20 (1,17–1,25)	1,19 (1,15–1,24)	1,21 (1,19–1,22)	1,22 (1,16–1,26)	Нд
ПТГ, пг/мл	65 (63–68)	69 (68–71)	63 (57–68)	74 (68–79)	p ₁₋₂ = 0,029 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
CAT	19 (15–23)	21 (15–26)	23 (22–29)	28 (26–32)	p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,034
mMRC	2 (0–2)	2 (1–2)	2 (2–3)	3 (2–4)	p ₁₋₂ = 0,024 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,042

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов контрольной группы (n = 129)

CAT – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (Оценочный тест по ХОБЛ), mMRS – modified Medical Research Council (Шкала оценки степени одышки), ИКЧ – индекс курящего человека, ИМТ – индекс массы тела, нд – недостоверно, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПТГ – паратиреоидный гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Нежелательные явления

Нежелательных эффектов терапии в ходе исследования отмечено не было.

Обсуждение

В нашей работе мы показали: поддержание значений уровня витамина D более 34,3 нг/мл в течение года у больных ХОБЛ позволяет улучшить их психоэмоциональный статус, что, в свою очередь, может опосредовать улучшение течения основного заболевания и повышение качества жизни пациентов.

Частота депрессивных расстройств в нашем исследовании составила 72%, что в целом соотносится с данными литературы, демонстрирующими, однако, достаточно большой разброс значений (6–80%), что может быть обусловлено как различными методами оценки наличия и тяжести данного состояния, так и высокой дисперсией обследуемых когорт пациентов. Тенденция к гиподиагностике депрессивных расстройств, отмечаемая рядом авторов, объясняется отсутствием систематического скрининга на амбулаторном этапе, сопряженным

с низкой информированностью пациентов и врачей, воспринимающих депрессивную симптоматику как «нормальное» течение ХОБЛ, и повышенной изоляцией пациентов как вследствие тяжести течения заболевания, так и в результате прогрессирования когнитивных нарушений.

В нашем исследовании выявлены отрицательные корреляции суммы баллов по шкале GDS-15 с детерминантами тяжести течения ХОБЛ (частотой обострений ХОБЛ, суммой баллов по шкале CAT) в различных подгруппах, что соотносится с данными метаанализа D.L. Matte и соавт., где отмечено повышение тяжести депрессивных расстройств по мере ухудшения течения основного заболевания [15]. В другом метаанализе, проведенном U. Gowda и соавт., обсуждалось влияние терапии витамином D на динамику депрессивных расстройств у больных ХОБЛ, однако однозначного заключения получено не было ввиду большой разнородности обследуемых групп, стартовых уровней витамина D, длительности терапии и режимов дозирования, на что указывают сами авторы [16]. Вместе с тем

**Таблица 3.** Динамика выраженности депрессивной симптоматики на фоне терапии витамином D (n = 264)

Тяжесть депрессии, баллы	Количество пациентов, абс. (%)				Значение χ^2
	основная группа (n = 135)		контрольная группа (n = 129)		
	на этапе включения	через 12 месяцев	на этапе включения	через 12 месяцев	
0–4 (нормальный уровень)	38 (28,2)*	67 (49,6)	36 (27,9)	45 (34,9)	13,11*
5–7 (легкая депрессия)	51 (37,8)	36 (26,7)	46 (35,7)	40 (31,0)	–
8–11 (умеренная депрессия)	26 (19,3)	23 (17,03)	25 (19,4)	27 (20,9)	–
12–15 (тяжелая депрессия)	20 (14,8)*	9 (6,7)**	22 (17,1)	19 (14,7)	4,67* 4,52**

* Статистическая значимость различий в основной группе на этапе включения в исследование и через 12 месяцев

** Статистическая значимость различий между основной и контрольной группами через 12 месяцев ($p < 0,05$)

при детальном рассмотрении когорты исследований в данном метаанализе, в которых препарат назначали сроком более 8 недель, оказалось, что в работе V. Yalamanchili и J.C. Gallagher был изначально низкий уровень депрессивных расстройств ($4,8 \pm 4,6$ балла по шкале GDS-15) и достаточно высокий стартовый уровень витамина D ($31,3 \pm 10,5$ нг/мл), что расходится с мнением ряда авторов об эффективности терапии витамином D умеренной и тяжелой депрессии [17]. В нашем исследовании отклик на терапию получен у пациентов с изначальным уровнем витамина D 18 ($15–21$) нг/мл, что подтверждает данную гипотезу. При этом значимой динамики у пациентов с тяжелой депрессией выявлено не было. Часть пациентов с умеренной депрессией перешла в категорию легкой депрессии, за счет чего уменьшилась доля пациентов с подобными изменениями в группе исследования и увеличилась доля пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. Схожие результаты зафиксированы в исследовании N.M. Alavi и соавт. [8], при этом стартовый уровень витамина D составлял 21 нг/мл, что выше аналогичного показателя в нашем исследовании; этот факт может объяснить более значимое изменение когнитивного статуса, отмеченное в ходе нашей работы.

Важность полученного результата определяется тесной связью депрессивных расстройств и сердечно-сосудистой заболеваемости. Так, в метаанализе Y. Gan и соавт. описана взаимосвязь депрессивных расстройств с частотой ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [18]. В более позднем исследовании, оценивавшем частоту коронарных событий у женщин в течение 18 лет, депрессия также показала себя независимым предиктором развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Зафиксированное в нашем исследовании снижение уровня протеинурии согласуется

с данными зарубежных авторов. Так, прием колекальциферола оказывал значимое влияние на снижение альбуминурии при ХБП [19, 20]. В экспериментах витамин D снижал внутригломерулярное давление и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тем самым уменьшая повреждение почек, предупреждая развитие фиброза, апоптоза и воспаления [21]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество витамина D в снижении протеинурии [21, 22]. Увеличение СКФ у 42,9% больных ХОБЛ на фоне приема витамина D может быть обусловлено влиянием неактивного витамина D на проксимальные каналцы, а также его противовоспалительным, антифибротическим, иммуномодулирующим действием, отмеченным в экспериментальных и клинических исследованиях [21, 22].

Заключение

Коррекция уровня витамина D представляется перспективным терапевтическим подходом, позволяющим помимо своего основного эффекта решать задачи, направленные на повышение качества жизни пациентов, что может способствовать улучшению течения основного заболевания. Вместе с тем остаются нерешенными вопросы индивидуализации схем введения препаратов для достижения и поддержания целевых значений уровня витамина D у пациентов с различной коморбидностью. Настоящая работа демонстрирует эффективность применения колекальциферола в отношении депрессии в группе пациентов с ХОБЛ, основанного на поддержании уровня витамина D выше целевых значений в течение 12 месяцев.

Таким образом, лечение депрессии следует рассматривать как возможный терапевтический подход к снижению риска развития кардиоваскулярных нарушений – одной из основных причин летальности пациентов с ХОБЛ. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках диссертационного исследования В.В. Трембач «Повышение эффективности коррекции кардиоваскулярных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях хронической болезни почек» (руководитель – д.м.н., проф. Е.В. Болотова).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.В. Болотова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.В. Дудникова – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста; В.В. Трембач – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
- Lutsey PL, Chen N, Mirabelli MC, Lakshminarayanan K, Knopman DS, Vossell KA, Gottesman RF, Mosley TH, Alonso A. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–96. doi: 10.1164/rccm.201807-1220OC.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, Camargo CA, Griffiths CJ, Janssens W, Martineau AR. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337–45. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
- Sluyter JD, Camargo CA Jr, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, Thom SAM, Hametner B, Wassertheurer S, Parker KH, Hughes AD, Scragg R. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006802. doi: 10.1161/JAHA.117.006802.
- Davison KM, Lung Y, Lin SL, Tong H, Kobayashi KM, Fuller-Thomson E. Depression in middle and older adulthood: the role of immigration, nutrition, and other determinants of health in the Canadian longitudinal study on aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. doi: 10.1186/s12888-019-2309-y.
- Yavuz YC, Biyik Z, Ozkul D, Abusoglu S, Eryavuz D, Dag M, Korez MK, Guney I, Altintepe L. Association of depressive symptoms with 25(OH) vitamin D in hemodialysis patients and effect of gender. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(1):63–72. doi: 10.1007/s10157-019-01794-7.
- Iyer AS, Bhatt SP, Garner JJ, Wells JM, Trevor JL, Patel NM, Kirkpatrick D, Williams JC, Dransfield MT. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-439OC.
- Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2065–70. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. Russian. doi: 10.14341/probl201662460-84.]
- Болотова ЕВ, Являнская ВВ, Дудникова АВ. Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(35):52–60. doi: 10.18087/cardio.2539. [Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, Dudnikova AV. [Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2019;59(35):52–60. Russian. doi: 10.18087/cardio.2539.]
- Болотова ЕВ, Являнская ВВ, авторы, правообладатели. Система расчета времени достижения целевого уровня витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. Свид. 2019612850 Рос. Федерация. Оpubl. 01.03.2019 [Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, authors, rightholders. [System for calculating the time to reach the target level of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of renal dysfunction]. Russian Federation certificate 2019612850. 2019 Mar 1.]
- Malakouti SK, Fatollahi P, Mirabzadeh A, Salavati M, Zandi T. Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(6):588–93. doi: 10.1002/gps.1533.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Kidney International Supplements. 2013;3(1). 150 p. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- Инюткина НВ, Шатохина ИС. Определение протеинурии: какой метод выбрать? Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2015;(4):33–9. [Inyutkina NV, Shatokhina IS. [Determination of proteinuria: which method to choose?]. [Handbook of the head of the clinical diagnostic laboratory]. 2015;(4):33–9. Russian.]
- Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med*. 2016;117:154–61. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.006.
- Gowda U, Mutwoto MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(3):421–9. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
- Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause*. 2012;19(6):697–703. doi: 10.1097/gme.0b013e31823bce5.
- Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. doi: 10.1186/s12888-014-0371-z.
- Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, Escudero V, Romero R, Palardó LM. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial*



Transplant. 2014;29(1):97–109. doi: 10.1093/ndt/gft360.
20. Kairittichai U, Mahannopkul R, Bunnag S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. J Med Assoc Thai. 2012;95 Suppl 3:S41–7.

21. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013;24(11):1863–71. doi: 10.1681/ASN.2013030203.

22. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, Kaski JC, Banerjee D. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. PLoS One. 2014;9(3):e91363. doi: 10.1371/journal.pone.0091363.

The potential for correction of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.V. Bolotova¹ • A.V. Dudnikova¹ • V.V. Trembach²

Background: The use of vitamin D in the treatment of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is justified by its pathophysiology, but it is not always feasible in clinical practice. This may be related to the lack of guidelines for implementation for this patient group, as well as to the inadequate sample of patients with baseline high vitamin D levels or mild psychoemotional distress.

Objective: To assess the changes of psychoemotional status over time in COPD patients against the maintenance of vitamin D levels at > 34.3 ng/ml for one year.

Materials and methods: The study included 264 COPD patients randomized into the treatment and control groups (135 and 129 patients, respectively). The patients in both groups were divided into 4 subgroups according to their forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) values and vitamin D levels. All the patients were administered an inactive vitamin D (colecalciferol): in the main group, according to the scheme ensuring maintenance of the micronutrient value above the goal for 12 months, and in the control group according to the standard scheme of correction of vitamin D deficiency. Depression symptoms were assessed in Geriatric Depression Scale (GDS-15) at the beginning of the study and at its end.

Results: After 12 months of vitamin D treatment, the main group showed a statistically significant decrease in the rate of severe depression (14.8% vs 6.7%, $\chi^2 = 4.67$, $p = 0.04$) and an increase in the proportion of patients with normal psychoemotional status (28.2% vs 49.6%, $\chi^2 = 13.11$, $p = 0.03$). In addition, there was a significant difference between the rates of severe depression in the main and control groups after 12 months of treatment: 6.7% vs 14.7% ($\chi^2 = 4.52$, $p = 0.02$).

Conclusion: Maintenance of vitamin D levels above 34.3 ng/ml in COPD patients for 12 months reduces the proportion of patients with severe depression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, depressive disorders, vitamin D, cardiovascular diseases

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Trembach VV. The potential for correction of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(5):299–306. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-063.

Received 12 December 2019; revised 18 November 2020; accepted 24 November 2020; published online 3 December 2020

Funding

The study was performed as a part of the thesis by V.V. Trembach "Improvement of the efficacy of correction of cardiovascular abnormalities in the patients with chronic obstructive pulmonary disease at early stages of chronic kidney disease" (tutor, Professor E.V. Bolotova, MD, PhD).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

E.V. Bolotova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.V. Dudnikova, design of experimental part of the study, analysis of the results, text writing; V.V. Trembach, design of the project, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Elena V. Bolotova – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Anna V. Dudnikova – MD, PhD, Internist, Consultative-Diagnostic Department, Clinic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>
✉ 4/1 Zipovskaya ul., Krasnodar, 350010, Russian Federation. Tel.: +7 (918) 471 21 22.
E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Valeria V. Trembach – MD, PhD, Endocrinologist, Department of Endocrinology²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1463-2610>. Tel.: +7 (918) 471 21 22.
E-mail: rahill_de_novo@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4 Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2 Krasnykh partizan ul., Krasnodar, 350012, Russian Federation



Оригинальная статья

Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Черняк А.В.¹ • Савушкина О.И.² • Пашкова Т.Л.¹ • Крюков Е.В.²

Черняк Александр Владимирович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>
✉ 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 550 06 34.
E-mail: achi2000@mail.ru

Савушкина Ольга Игоревна – канд. биол. наук, заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>.
E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Пашкова Татьяна Леонидовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаборатория функциональных и ультразвуковых методов исследования¹.
E-mail: tanya.pashkova.33@mail.ru

Крюков Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>.
E-mail: evgeniy.md@mail.ru

Актуальность. Дисфункция малых дыхательных путей (ДМДП) – функциональный признак хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако распространенность ДМДП и ее роль в патофизиологических процессах при ХОБЛ изучена недостаточно.

Цель – оценить распространенность ДМДП у пациентов с ХОБЛ с помощью различных методов функциональной диагностики: спирометрии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии (ИОС).

Материал и методы. Дизайн исследования – обсервационное поперечное. Спирометрия, бодиплетизмография и ИОС выполнены 132 пациентам с ХОБЛ, находящимся в состоянии ремиссии и получающим стандартное лечение ХОБЛ. Заключение о наличии ДМДП делали на основании выявления одного из следующих критериев или их комбинации: 1) по спирометрии: разница между жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) > 10%; 2) наличие воздушных ловушек по данным бодиплетизмографии; 3) наличие частотной зависимости резистивного сопротивления при частоте осцилляций 5 и 20 Гц ($R5 - R20 > 0,07 \text{ кПа} \times \text{с/л}$) по данным ИОС.

Результаты. Среднее значение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) составило 42,9% должного. В зависимости от степени тяжести обструкции пациенты были разделены на 4 группы: у 7 пациентов (1-я группа) обструктивные нарушения соответствовали стадии GOLD 1, у 37 (2-я группа) – стадии GOLD 2, у 49 (3-я группа) – стадии GOLD 3 и у 39 (4-я группа) – стадии GOLD 4. ДМДП выявлена

у 96% пациентов с ХОБЛ и у 100% больных с тяжелой обструкцией (стадии GOLD 3–4). С помощью спирометрии ДМДП определена только у 67% пациентов с ХОБЛ; бодиплетизмографии – у 75% пациентов с ХОБЛ (у пациентов со стадией GOLD 3 и 4 – у 88 и 97% соответственно); ИОС – у 94% пациентов с ХОБЛ (у пациентов со стадией GOLD 3–4 – в 100% случаев).

Заключение. Для пациентов с ХОБЛ по мере нарастания обструктивных нарушений легочной вентиляции характерно прогрессирующее увеличение дисфункции периферических отделов дыхательных путей. Импульсная осциллометрия представляется наиболее эффективным методом диагностики дисфункции периферических отделов дыхательных путей, так как с ее помощью ДМДП была выявлена у 94% пациентов с ХОБЛ в целом по группе и у 100% пациентов с тяжелой и очень тяжелой степенью обструктивных нарушений.

Ключевые слова: дисфункция малых дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких, импульсная осциллометрия, спирометрия, бодиплетизмография

Для цитирования: Черняк АВ, Савушкина ОИ, Пашкова ТЛ, Крюков ЕВ. Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):307–15. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-019.

Поступила 29.10.2019; доработана 19.11.2019; принята к публикации 01.04.2020; опубликована онлайн 10.04.2020

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России; 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3, Российская Федерация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, представляющее глобальную медико-социальную и экономическую проблему во всех промышленно развитых странах [1, 2]. По данным официальной статистики, в России число больных ХОБЛ насчитывает приблизительно 3 млн, тогда как результаты эпидемиологического исследования GARD говорят о том, что фактически этот показатель выше в 9,3 раза [3]. В 2006 г. для диагностики и определения степени тяжести ХОБЛ согласно международным рекомендациям (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) необходимо было провести спирометрические измерения с определением объема форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [4]. Сегодня подход к определению степени тяжести ХОБЛ изменился [2, 5]. Как и ранее, для подтверждения диагноза ХОБЛ отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ) после максимальной бронходилатации должно быть менее 0,7 [2, 4, 5]. Но для оценки степени тяжести заболевания помимо ОФВ₁ современный диагностический алгоритм учитывает историю предыдущих обострений и клинические симптомы: одышку (измеренную с помощью модифицированной шкалы Совета по медицинским исследованиям – mMRC) и состояние здоровья (измеряемое с помощью шкалы CAT) [2, 5].

У пациентов с ХОБЛ ключевым местом обструкции становятся малые (или периферические) дыхательные пути (МДП), то есть дыхательные пути с диаметром менее 2 мм, которые начинаются уже с 5–6-й генерации и включают в себя терминальные и респиаторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки [6–8]. Дисфункция малых дыхательных путей (ДМДП), обусловленная их воспалением, отеком и спазмом, считается характерным функциональным признаком ХОБЛ [9, 10]. Были выявлены корреляционные связи между ДМДП и восприятием одышки, качеством жизни у пациентов с ХОБЛ [11], однако ее распространенность и роль в патофизиологических процессах при ХОБЛ изучена недостаточно. Для оценки функции МДП у пациентов с ХОБЛ в клинической практике были предложены различные неинвазивные методы функциональной диагностики, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллометрия (ИОС), вымывание азота при множественном дыхании [12–15].

Цель данной работы – оценить распространенность ДМДП у пациентов с ХОБЛ с разной степенью тяжести бронхиальной обструкции при помощи различных методов функциональной диагностики (спирометрии, бодиплетизмографии, ИОС).

Материал и методы

В обсервационное поперечное исследование были включены 132 пациента с ХОБЛ – 127 (96%) мужчин и 5 (4%) женщин, медиана возраста 66 (от 61 до 71) лет, проходивших лечение и наблюдение в 2010–2017 гг. в двух медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России). На момент включения в исследование 82 (62%) пациента продолжали курить и 50 (38%) бросили. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респиаторного общества (РРО) [5]. Все пациенты были в состоянии ремиссии и получали стандартное лечение ХОБЛ в соответствии с рекомендациями РРО [5].

Всем пациентам были выполнены комплексное исследование функции внешнего дыхания (форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких) и ИОС. Все функциональные исследования проводили в первой половине дня, после применения бронходилатационной терапии. Исследования проводились на установках MasterScreen Body и MasterScreen IOS (Viasys Healthcare, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнялись с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального общества (АТО) и Европейского респиаторного общества (ЕРО) [16–18]. ИОС проводили в соответствии с рекомендациями Н.Н. Smith и соавт. [19]. Диффузионную способность легких (DL_{CO}) оценивали при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [18].

Анализировали следующие параметры:

1) спирометрии: ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ (ЖЕЛ – жизненная емкость легких), среднюю объемную скорость на участке кривой «поток – объем форсированного выдоха» между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС_{25–75});

2) бодиплетизмографии: ЖЕЛ, общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и его долю в ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление (Raw_{общ.}) и бронхиальное сопротивление



между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе ($Raw_{0,5}$; отражает прежде всего проходимость центральных дыхательных путей);

3) диффузионного теста: DL_{CO} и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (V_a) (K_{CO} ; отражает деструкцию паренхимы легких [20]);

4) ИОС: дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Z_5); резистивное сопротивление при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R_5 и R_{20} соответственно); реактивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц (X_5), частотной зависимости R : относительной ($R_5 - R_{20}/R_5$) и абсолютной ($R_5 - R_{20}$); резонансной частоты (f_{res}); площади реактанса (AX).

При анализе показателей, полученных в результате комплексного исследования функции внешнего дыхания, использовали должные значения для общей популяции, которые рассчитывали по формулам Европейского объединения угля и стали (ECSC, 1993) [21] с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст и рост). Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.): полученное значение / должное значение $\times 100\%$. Отклонения от нормы параметров ИОС определяли с помощью классического алгоритма: по изменению базовых показателей R_5 и X_5 [22]. Перед исследованием функции внешнего дыхания измеряли рост и массу тела (без обуви и верхней одежды).

Степень тяжести ограничения воздушного потока оценивали в соответствии с международными рекомендациями по диагностике и ведению больных ХОБЛ (GOLD) следующим образом: ОФВ₁ составляет 80% долж. и более – легкие нарушения (GOLD 1), от 50 до 79% долж. – умеренные (GOLD 2), от 30 до 49% долж. – тяжелые (GOLD 3), менее 30% долж. – крайне тяжелые (GOLD 4) [2].

ДМДП приводит к сужению их просвета, вплоть до полного закрытия, следствием чего является задержка воздуха в альвеолах («воздушная ловушка») и неравномерное распределение вентиляции. Именно поэтому тесты, которые позволяют оценить эти изменения, могут быть полезными в клинической практике для выявления и количественной оценки ДМДП. В нашей работе заключение о наличии ДМДП было сделано на основании выявления одного из следующих критериев или их комбинации [23, 24]:

1) относительный прирост ЖЕЛ - ФЖЕЛ к ЖЕЛ ($\text{ЖЕЛ} - \text{ФЖЕЛ} / \text{ЖЕЛ} > 10\%$);

2) наличие воздушных ловушек: $\text{ООЛ} > \text{долж.} + 1,64 \text{ RSD}$ и $\text{ООЛ/ОЕЛ} > \text{долж.} + 1,64 \text{ RSD}$, где RSD – стандартное отклонение;

3) $R_5 - R_{20} > 0,07 \text{ кПа} \times \text{с/л}$.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения переменных использовали критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Данные представлены как медианы (Me) (1-й квартиль; 3-й квартиль) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Количество пациентов (n) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с помощью точного критерия Фишера, непрерывные переменные – непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с помощью U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе обследованных преобладали больные с тяжелой и очень тяжелой степенью бронхиальной обструкции, среднее значение ОФВ₁

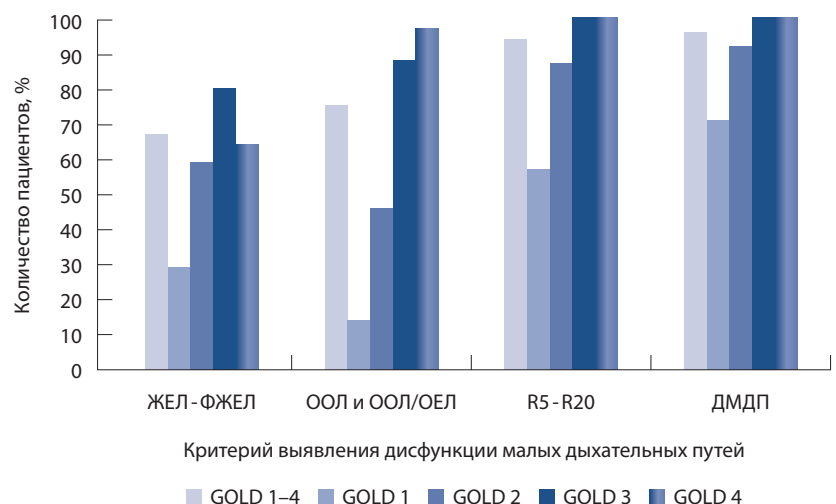


Рис. 1. Частота встречаемости дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от метода диагностики в целом по группе и при разной степени обструкции; GOLD 1–4 – все пациенты, GOLD 1 – пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) 80% должного значения (долж.) и более, GOLD 2 – пациенты с ОФВ₁ в диапазоне 50–79% долж., GOLD 3 – пациенты с ОФВ₁ в диапазоне 30–49% долж., GOLD 4 – пациенты с ОФВ₁ менее 30% долж., R5 - R20 – частотная зависимость: разность между резистивным сопротивлением при частоте осцилляций 5 и 20 Гц более 0,07 кПа $\times$ с/л; ДМДП – выявление дисфункции малых дыхательных путей с помощью одного критерия или их комбинации, ЖЕЛ - ФЖЕЛ – разность между жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) более 10%, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ – остаточный объем легких (ООЛ) больше долж. плюс 1,64 RSD и отношение ООЛ к ОЕЛ больше долж. плюс 1,64 RSD, где RSD – стандартное отклонение



Характеристика пациентов, показатели легочной вентиляции и легочного газообмена, импульсной осциллометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Показатель	GOLD 1–4 (n=132)	GOLD 1 (n=7)	GOLD 2 (n=37)	GOLD 3 (n=49)	GOLD 4 (n=39)
Возраст, годы	66 (61–71)	62 (52–78)	66 (61–71)	69 (63–73)	64 (58–70)*
Пол (м/ж)	127/5	6/1	35/2	47/2	39/0
Курение (да/экс)	82/50	5/2	26/11	28/21	23/16
Рост, см	172 (168–177)	170 (169–179)	173 (170–178)	171 (168–175)	173 (168–178)
ИМТ (кг/м ²)	26 (23–30)	26 (23–28)	30 (24–34)	27 (24–30)	25 (21–27)*,†
ЖЕЛ, % долж.	85 (71–99)	117 (101–127)	97 (88–107)*	82 (72–91)*,†	70 (65–80)*,†,‡
ФЖЕЛ, % долж.	72 (61–85)	103 (97–130)	85 (79–95)*	69 (60–76)*,†	62 (52–71)*,†,‡
ЖЕЛ - ФЖЕЛ, л	0,52 (0,23–0,78)	0,11 (0,03–0,70)	0,52 (0,21–0,78)	0,61 (0,30–0,77)*,†	0,46 (0,22–0,75)
ЖЕЛ - ФЖЕЛ > 10% (да/нет)	88/44	2/5	22/15	39/10*,†	25/14
ОФВ ₁ , % долж.	40 (28–54)	84 (82–95)	60 (53–65)*	39 (33–43)*,†	25 (22–27)*,†,‡
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	40 (32–52)	62 (58–67)	54 (47–61)*	39 (33–44)*,†	31 (25–36)*,†,‡
МОС ₅₀ , % долж.	12 (8–20)	40 (35–47)	23 (18–30)*	12 (10–15)*,†	7 (5–8)*,†,‡
СОС _{25–75} , % долж.	14 (9–22)	39 (35–51)	23 (21–31)*	13 (11–17)*,†	8 (6–10)*,†,‡
ОЕЛ, % долж.	122 (108–133)	120 (114–125)	116 (104–125)	116 (104–127)	133 (124–146)*,†,‡
ВГО, % долж.	150 (128–185)	132 (110–146)	129 (107–147)	144 (129–155)*	195 (172–217)*,†,‡
ООЛ, % долж.	181 (145–222)	135 (121–151)	147 (121–173)	176 (151–195)*,†	251 (218–279)*,†,‡
ООЛ/ОЕЛ, %	57 (50–64)	44 (38–45)	48 (43–51)*	57 (55–61)*,†	68 (62–71)*,†,‡
Наличие воздушных ловушек (да/нет)	99/33	1/6	17/20	43/6*,†	38/1*,†
Raw _{общ.} , кПа × с/л	0,69 (0,49–0,90)	0,27 (0,14–0,49)	0,45 (0,30–0,60)	0,76 (0,64–1,01)*,†	0,81 (0,59–1,15)*,†
Raw _{0,5} , кПа × с/л	0,34 (0,26–0,44)	0,27 (0,22–0,44)	0,26 (0,23–0,34)	0,39 (0,29–0,47)*	0,38 (0,31–0,45)*
DL _{CO} , % долж.	58 (46–72)	73 (69–80)	72 (66–85)	59 (47–71)*	47 (37–51)*,†,‡
K _{CO} , % долж.	71 (53–94)	64 (53–92)	81 (71–102)	85 (62–98)	50 (41–64)*,†
R5, % долж.	186 (146–222)	103 (71–125)	148 (121–190)*	191 (167–225)*,†	203 (165–245)*,†
R20, % долж.	114 (92–139)	87 (76–112)	112 (89–131)	118 (99–139)*	112 (85–142)
(R5 - R20)/R5, %	46 (38–53)	22 (9–41)	38 (31–44)	47 (42–52)*,†	54 (46–58)*,†,‡
(R5 - R20), кПа × с/л	0,28 (0,17–0,35)	0,08 (0,02–0,15)	0,19 (0,12–0,27)*	0,29 (0,22–0,35)*,†	0,33 (0,26–0,39)*,†
(R5 - R20) > 0,07 (да/нет)	124/8	4/3	32/5	49/0*,†	39/0*,†
X5, кПа × с/л	-0,34 (-0,45–(-0,20))	-0,10 (-0,14–(-0,08))	-0,23 (-0,28–(-0,13))*	-0,38 (-0,481–(-0,24))*	-0,46 (-0,55–(-0,34))*
AX, кПа/л	2,77 (1,27–4,07)	0,31 (0,17–1,26)	1,82 (0,83–2,60)*	3,39 (2,04–4,56)*,†	3,39 (1,39–4,55)*,†
f _{res} , Гц	26 (22–29)	13 (10–21)	23 (18–27)*	26 (23–28)*,†	28 (25–31)*,†
ДМДП (да/нет)	127/5	5/2	34/3	49/0	39/0

AX – площадь реактанта, DL_{CO} – диффузионная способность легких, f_{res} – резонансная частота, K_{CO} – отношение DL_{CO} к альвеолярному объему, R5 – резистивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц, R20 – резистивное сопротивление при частоте осцилляций 20 Гц, Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление, Raw_{0,5} – бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе, RSD – стандартное отклонение, X5 – реактивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц, ВГО – внутригрудной объем, ДМДП – дисфункция малых дыхательных путей, долж. – должное значение переменной, ж – женский, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ИМТ – индекс массы тела, м – мужской, МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50% от ФЖЕЛ, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, СОС_{25–75} – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, экс – бывший курильщик

Данные представлены как медиана (нижний – верхний квартиль) или как количество пациентов (n) для категориальных переменных

* p < 0,05 при сравнении со стадией GOLD 1

† p < 0,05 при сравнении со стадией GOLD 2

‡ p < 0,05 при сравнении со стадией GOLD 3

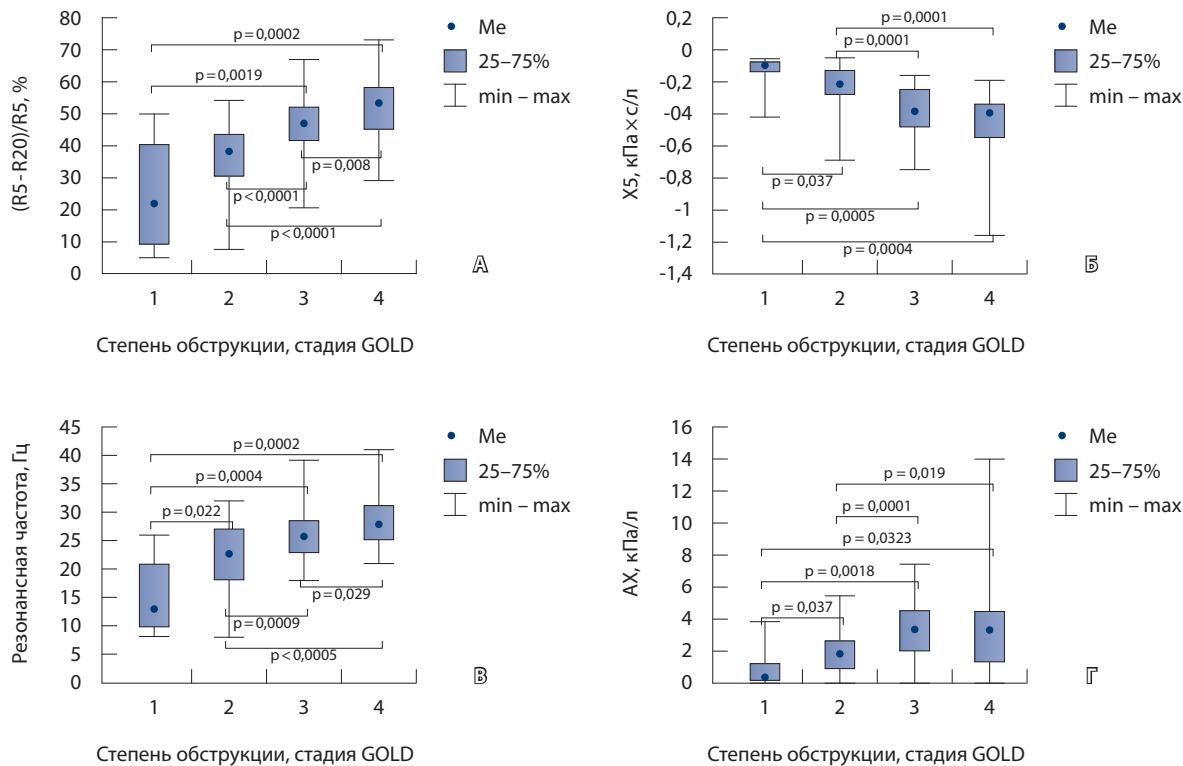


Рис. 2. Динамика показателей импульсной осцилометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени обструкции: **А** – $(R5 - R20)/R5$ – частотная зависимость: относительная разность между резистивным сопротивлением при частоте осцилляций 5 (R5) и 20 (R20) Гц, **Б** – $X5$ – реактивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц, **В** – резонансная частота, **Г** – AX – площадь под кривой реактивного сопротивления между 5 Гц и резонансной частотой; GOLD 1 – пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) 80% должного значения (долж.) и более, GOLD 2 – пациенты с ОФВ₁ в диапазоне 50–79% долж., GOLD 3 – пациенты с ОФВ₁ в диапазоне 30–49% долж., GOLD 4 – пациенты с ОФВ₁ менее 30% долж.

составило $42,9 \pm 18,7\%$ долж. В зависимости от степени тяжести обструкции пациенты были разделены на 4 группы: у 7 пациентов (1-я группа) обструктивные нарушения соответствовали стадии GOLD 1, у 37 (2-я группа) – стадии GOLD 2, у 49 (3-я группа) – стадии GOLD 3 и у 39 (4-я группа) – стадии GOLD 4. Характеристика пациентов, а также значения показателей легочной вентиляции, легочного газообмена и ИОС всей группы в целом и в зависимости от стадии GOLD обобщены в таблице.

Частота встречаемости ДМДП в зависимости от выбранного критерия диагностики отражена на рис. 1. Анализ данных о наличии ДМДП показал, что нарушение проходимости МДП выявлено у 96% пациентов с ХОБЛ и увеличивается по мере нарастания обструкции: ДМДП обнаружена у 100% больных с тяжелой и очень тяжелой обструкцией (стадии GOLD 3 и GOLD 4). В целом по группе ДМДП с помощью одного метода была выявлена у 10 (7,6%) пациентов с ХОБЛ,

двумя методами – у 50 (37,9%) и тремя методами – у 67 (50,8%). Основным методом диагностики ДМДП оказалась ИОС и выбранный критерий $R5 - R20 > 0,07 \text{ кПа} \times \text{с/л}$ (см. рис. 1).

Были проанализированы и другие показатели ИОС в зависимости от степени обструктивных нарушений у пациентов с ХОБЛ. По мере нарастания обструкции отмечено прогрессивное статистически значимое увеличение $(R5 - R20)/R5$ и f_{res} , так же как и AX со снижением $X5$ (см. таблицу, рис. 2).

На рис. 3 дан график статистически значимой отрицательной корреляционной связи между ОФВ₁ и показателями, которые были выбраны для диагностики ДМДП ($R_{\text{ООЛ}}, \% \text{ долж.} = -0,761$; $R_{\text{ООЛ/ОЕЛ}}, \% = -0,848$; $R_{(R5 - R20)/R5}, \% = -0,585$; $R_{R5 - R20}, \text{кПа} \times \text{с/л} = -0,456$; $p < 0,0001$), кроме разности между ЖЕЛ - ФЖЕЛ, %. По мере нарастания обструкции увеличивается также сопротивление МДП, что приводит к выраженной частотной зависимости резистивного сопротивления (см. рис. 3 В, Г) при

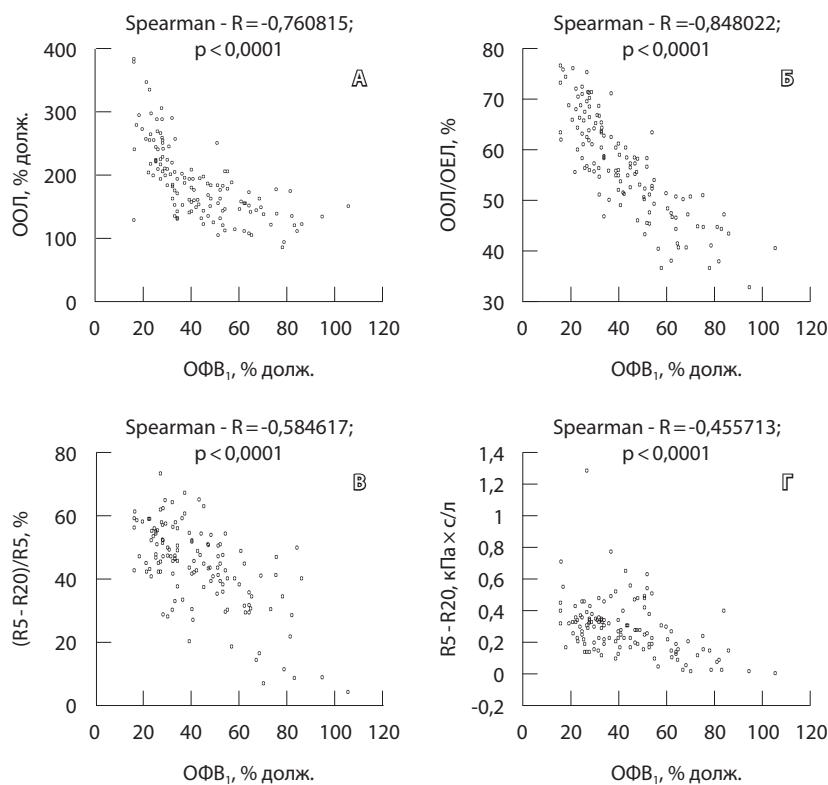


Рис. 3. График корреляционной связи между объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и остаточным объемом легких (ООЛ) (А), его долей в структуре общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) (Б), частотной зависимостью резистивного сопротивления при частоте осцилляций 5 и 20 Гц – относительной ((R5 - R20)/R5) (В) и абсолютной (R5 - R20) (Г) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

проведении ИОС и увеличению степени воздушных ловушек, о чем свидетельствует рост ООЛ и его доли в структуре общей емкости легких (см. рис. 3 А, Б) при бодиплетизмографии.

Обсуждение

В данном наблюдательном исследовании было показано, что для пациентов с ХОБЛ в стадии ремиссии по мере нарастания обструктивных нарушений легочной вентиляции характерно прогрессирующее увеличение выявления дисфункции периферических дыхательных путей, определяемой с помощью как традиционных методов исследования (спирометрия, бодиплетизмография), так и импульсной осциллометрии. У пациентов с тяжелыми обструктивными нарушениями (стадии GOLD 3–4) ДМДП была выявлена в 100% наблюдений.

Для диагностики ДМДП используют различные функциональные методы исследования: измерение сопротивления дыхательных путей с помощью бодиплетизмографии, методом перекрытия дыхательных путей; спирометрию; измерение

статических легочных объемов; исследование равномерности вентиляции с помощью метода вымывания азота при множественном дыхании, ИОС [12–15]. Выбор методик, использованных в данной работе, был обусловлен распространенностью их применения в России.

Спирометрия – метод, который применяется наиболее широко во всем мире и в нашей стране для диагностики обструктивных нарушений. Основным спирометрическим показателем, безусловно, является ОФВ₁ – интегральный показатель, отражающий сопротивления всего трахеобронхиального дерева [25–27]. Но ОФВ₁ не отражает нарушения проходимости на уровне МДП. Часто для оценки ДМДП используют другой спирометрический показатель – СОС_{25–75} [15, 23, 27]. Однако значение СОС_{25–75} существенно зависит от обструкции центральных дыхательных путей и изменения объема легких, не коррелирует с выраженностью воспаления в МДП, поэтому в данной работе мы его не использовали. Мы применяли в качестве критерия наличия ДМДП разницу ЖЕЛ и ФЖЕЛ – потенциальный и довольно простой индикатор коллапса дыхательных путей во время форсированного выдоха (то есть воздушной ловушки). Увеличение этого критерия может косвенно свидетельствовать об обструкции МДП или потере эластической отдачи легких. В данном исследовании с помощью этого критерия ДМДП была выявлена только у 67% пациентов с ХОБЛ, что значительно меньше, чем при использовании других критериев. Аналогичные данные о низкой диагностической ценности этого критерия были получены и в работе Т. Perez и соавт. [23]. Это указывает на необходимость дальнейших исследований по оценке пригодности данного параметра и выработке оптимальных пороговых значений для применения его в клинической практике.

Другой выбранный нами критерий, который также отражал задержку воздуха в легких (воздушные ловушки), – комбинация ООЛ > долж. + 1,64 RSD и ООЛ/ОЕЛ > долж. + 1,64 RSD. Такой подход позволил выявить ДМДП у 75% пациентов с ХОБЛ и был особенно эффективен у пациентов с тяжелой обструкцией (стадии GOLD 3–4), у которых частота встречаемости ДМДП составила 88 и 97% соответственно. Мы использовали комбинацию ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ, поскольку применение каждого из этих показателей по отдельности может приводить к ложноположительной диагностике ДМДП у пациентов с объемом легких выше среднестатистических показателей.

У большинства пациентов (94%) мы смогли идентифицировать ДМДП с помощью критерия



$R5 - R20 > 0,07$ кПа $\times$ с/л, то есть выраженной частотной зависимости резистивного сопротивления. R5 определяет сопротивление всех отделов дыхательных путей (и центральных, и периферических), тогда как R20 – сопротивление центральных отделов дыхательных путей, поэтому по разнице R5 - R20 судят о состоянии периферических дыхательных путей. Выбор порогового значения увеличения R5 - R20 как 0,07 кПа $\times$ с/л обусловлен тем, что именно это значение является верхней границей нормы [24]. Но некоторые исследователи применяли и более низкие значения в качестве диагностического критерия – 0,03 кПа $\times$ с/л [28, 29]. Сравнение полученных данных затруднено как выбором пороговых значений для выявления ДМДП, так и степенью обструктивных нарушений обследуемых пациентов с ХОБЛ. В нашей работе в целом по группе ДМДП выявили с помощью ИОС у 94% пациентов, при этом доля пациентов с легкими обструктивными нарушениями (стадия GOLD 1) составила всего 5,3%, а доля пациентов с тяжелыми обструктивными нарушениями (стадии GOLD 3–4) – 66,7%. Е. Crisafulli и соавт. диагностировали ДМДП у 74% пациентов с ХОБЛ, среднее значение ОФВ₁ в целом по группе составило 55% долж. [30]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, несмотря на то что частота выявления ДМДП оказалась ниже по сравнению с нашими данными, но и ОФВ₁ в нашей популяции больных был ниже (среднее значение равно 43% долж., медиана 40% долж.). Кроме того, обнаружены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между ОФВ₁ и частотной зависимостью ($R_{(R5 - R20)/R5, \%} = -0,585$;

$R_{R5 - R20, \text{кПа}\times\text{с/л}} = -0,456$; $p < 0,0001$), то есть у пациентов с ХОБЛ чем ниже ОФВ₁, тем выше разность R5 - R20.

Общеизвестно, что ХОБЛ представляет собой заболевание, которое характеризуется частично обратимой обструкцией дыхательных путей [2, 5], тем не менее значительная часть пациентов с ХОБЛ может демонстрировать выраженный положительный бронходилатационный ответ [31, 32]. В этой связи методы, позволяющие диагностировать ДМДП, могут играть важную роль в оценке эффективности проводимой терапии и выявлении тех пациентов, у которых на фоне лечения отмечается увеличение объема легких, снижение степени гиперинфляции легких и воздушной ловушки, даже в отсутствие существенной положительной динамики ОФВ₁ [33]. Внедрение таких методов в клиническую практику может способствовать прогрессу в персонализированном лечении пациентов с ХОБЛ.

Заключение

У пациентов с ХОБЛ в стадии ремиссии по мере нарастания обструктивных нарушений наблюдается прогрессирующая и возрастающая дисфункция периферических дыхательных путей. Импульсная осциллометрия представляется более эффективным методом диагностики дисфункции периферических отделов дыхательных путей по сравнению со спирометрией и бодиплетизмографией, так как с ее помощью ДМДП была выявлена у 94% пациентов с ХОБЛ в целом по группе и у 100% пациентов с тяжелой и очень тяжелой степенью обструктивных нарушений. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Черняк – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация

результатов, написание текста; О.И. Савушкина – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Т.Л. Пашкова – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Е.В. Крюков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [Интернет]. Доступно на: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). [World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Accessed: October, 2019. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 report) [Internet]. Accessed: October, 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
3. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M,



- Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:963–74. doi: 10.2147/COPD.S67283.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532–55. doi: 10.1164/rccm.200703-456SO.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2018 [Интернет]. Доступно на: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf. [Ministry of Healthcare of Russian Federation. Russian Respiratory Society. Chronic Obstructive Lung Disease: Clinical Guidelines. 2018 [Internet]. Available from: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf. Russian.]
6. Burchell PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2011;20(119):23–33. doi: 10.1183/09059180.00010410.
7. Авдеев СН. Малые дыхательные пути при хронической обструктивной болезни легких – важная мишень эффективной терапии. Пульмонология. 2012;(6):111–26. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-6-111-126. [Avdeev SN. [Small airways in chronic obstructive pulmonary disease as a core target of effective therapy]. *Pulmonologiya*. 2012;(6):111–26. Russian. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-6-111-126.]
8. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev*. 2017;97(2):529–52. doi: 10.1152/physrev.00025.2015.
9. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–53. doi: 10.1056/NEJMoa032158.
10. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Paré PD, Martinez FJ, Rogers RM, Make BJ, Criner GJ, Cherniack RM, Sharafkhaneh A, Luketich JD, Coxson HO, Elliott WM, Sciurba FC. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454–9. doi: 10.1164/rccm.200612-1772OC.
11. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, Kinose D, Terada K, Nishioka M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Mishima M. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:10. doi: 10.1186/1471-2466-10-10.
12. Черняк АВ. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013;(1):36–41. [Cherniak AV. [Functional diagnostic methods for small airway disease]. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;(1):36–41. Russian.]
13. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1. doi: 10.3402/ecrj.v1.25898.
14. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(6):281–93. doi: 10.1177/1753465815588064.
15. Айсанов ЗР, Калманова ЕН. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. Практическая пульмонология. 2019;(1):6–14. [Aisanov ZR, Kalmanova EN. [The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm]. *Practical Pulmonology*. 2019;(1):6–14. Russian.]
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–22. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
18. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
19. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph*. 2005;31:72–105.
20. Wei X, Shi Z, Cui Y, Mi J, Ma Z, Ren J, Li J, Xu S, Guo Y. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8543. doi: 10.1097/MD.00000000000008543.
21. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40.
22. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden [Modern impulse oscillometry in the spectrum of pulmonary function testing methods]. *Pneumologie*. 2009;63(8):461–9. German. doi: 10.1055/s-0029-1214938.
23. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*. 2013;107(11):1667–74. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
24. Oppenheimer BW, Goldring RM, Herberg ME, Hofer IS, Reyfman PA, Liautaud S, Rom WN, Reibman J, Berger KI. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest*. 2007;132(4):1275–82. doi: 10.1378/chest.07-0913.
25. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magagnoli H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65(2):141–51. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x.
26. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978;298(23):1277–81. doi: 10.1056/NEJM197806082982303.
27. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of spirometry and impulse oscillometry in relation to asthma control. *Lung*. 2015;193(1):47–51. doi: 10.1007/s00408-014-9674-6.
28. Pisi R, Aiello M, Zanini A, Tzani P, Paleari D, Marangio E, Spanevello A, Nicolini G, Chetta A. Small airway dysfunction and flow and volume bronchodilator responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1191–7. doi: 10.2147/COPD.S82509.
29. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011;189(2):121–9. doi: 10.1007/s00408-010-9275-y.



30. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, Bertorelli G, Chetta A. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017;93(1):32–41. doi: 10.1159/000452479.
31. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibil-

ity testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(8):659–64. doi: 10.1136/thorax.58.8.659.

32. Prentice HA, Mannino DM, Caldwell GG, Bush HM. Significant bronchodilator responsiveness and "reversibility" in a population sample. *COPD*. 2010;7(5):323–30. doi: 10.3109/15412555.2010.510161.

33. Черняк АВ, Авдеев СН, Пашкова ТЛ, Айсанов ЗР. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003;(1):51–6. [Cherniak AV, Avdeev SN, Pashkova TL, Aysanov ZR. [Reversibility test in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonology*. 2003;(1):51–6. Russian.]

Diagnosis of small airway dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V. Cherniak¹ • O.I. Savushkina² • T.L. Pashkova¹ • E.V. Kryukov²

Background: Small airway dysfunction (SAD) is a functional hallmark of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, SAD prevalence and its role in COPD pathophysiology are not yet sufficiently studied.

Aim: To assess the prevalence of SAD in COPD patients by various functional diagnostic methods, such as spirometry, body plethysmography, and impulse oscillometry (IOS).

Materials and methods: This was a cross-sectional study. Spirometry, body plethysmography and IOS were used in 132 COPD patients in remission under standard anti-COPD treatments. The presence of SAD was confirmed by at least one of the following criteria or their combination: 1) by spirometry: the difference between vital capacity (VC) and forced vital capacity (FVC) > 10%; 2) the presence of air trapping by body plethysmography; 3) identification of the frequency dependence of the resistive resistance at 5 to 20 Hz ($R5 - R20 > 0.07 \text{ kPa} \times \text{s/l}$), as assessed by IOS.

Results: Mean forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) was 42.9% of predicted. Depending on the severity of the obstruction, the patients were divided into 4 groups: 7 patients (group 1) had the obstruction corresponding to GOLD 1 stage, 37 (group 2) to GOLD 2, 49 (group 3) to GOLD 3, and 39 (group 4) to GOLD 4. SAD was found in 96% of COPD patients, whereas in those with severe

obstruction (GOLD 3–4), it was present in 100% of the cases. By spirometry, SAD was identified only in 67% of COPD patients, by body plethysmography in 75% of COPD patients (in those with severe obstruction (GOLD 3 and 4) in 88 and 97%, respectively). With IOS, it was possible to identify SAD in 94% of patients and in 100% of those with severe obstruction (GOLD 3–4).

Conclusion: With deterioration of obstructive pulmonary ventilation abnormalities in COPD patients, there is a progressive increase in small airway dysfunction. Impulse oscillometry seems to be the most effective method for diagnosis of small airway dysfunction, as it helped to identify SAD in 94% of COPD patients and in 100% of those with severe and very severe obstruction.

Key words: small airway dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, impulse oscillometry, spirometry, body plethysmography

For citation: Cherniak AV, Savushkina OI, Pashkova TL, Kryukov EV. Diagnosis of small airway dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):307–15. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-019.

Received 29 October 2019; revised 19 November 2019; accepted 1 April 2020; published online 10 April 2020

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

A.V. Cherniak, elaboration of the project design, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; O.I. Savushkina, elaboration of the project design, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; T.L. Pashkova, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text editing; E.V. Kryukov, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission

Alexander V. Cherniak – MD, PhD, Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

✉ 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 550 06 34. E-mail: achi2000@mail.ru

Olga I. Savushkina – PhD (in Biol.), Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Tatyana L. Pashkova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods¹. E-mail: tanya.pashkova.33@mail.ru

Evgeniy V. Kryukov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>. E-mail: evgeniy.md@mail.ru

¹ Pulmonology Scientific Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation

² N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3 Gosital'naya ploshchad', Moscow, 105094, Russian Federation



Оригинальная статья

Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Шевелёк А.Н.^{1,2}

Цель – оценить взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и функцией почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включили 158 больных с подтвержденным диагнозом ХСН с сохраненной фракцией выброса в фазе компенсации. В исследование не включались пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, отеком синдромом, хронической болезнью почек 5-й стадии, а также лица, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов на протяжении последних 6 недель. Функцию почек оценивали путем определения суточной экскреции альбумина с мочой и уровня креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрацию альдостерона в плазме измеряли иммуноферментным методом.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: одну группу составили 99 человек

с нормальной концентрацией гормона (в пределах 40–160 пг/мл), вторую – 59 человек с гиперальдостеронемией (>160 пг/мл). У пациентов с гиперальдостеронемией суточная экскреция альбумина была достоверно выше (медиана 342 мг/сут [межквартильные значения 253; 453] против 116 мг/сут [32; 255], $p < 0,001$), а СКФ – ниже (52 мл/мин/1,73 м² [46; 67,5] против 66 мл/мин/1,73 м² [53; 79]) по сравнению с группой с нормальной концентрацией альдостерона. Доля пациентов, имеющих нарушения фильтрационной функции почек и выраженную альбуминурию, была выше среди лиц с гиперальдостеронемией ($p < 0,001$). При регрессионном анализе с поправкой на возраст, тяжесть ХСН и сопутствующую патологию повышенный уровень альдостерона крови оказался независимым предиктором значимого (<60 мл/мин/1,73 м²) снижения СКФ (отношение шансов 4,25, 95% доверительный интервал 2,01–16,6) и очень высокой (>300 мг/сут) альбуминурии (отношение шансов 2,23, 95% доверительный интервал 1,24–9,63).

Заключение. Плазменный уровень альдостерона тесно связан с показателями функции почек. Развитие вторичного гиперальдостеронизма ассоциировано с возрастанием риска нарушений фильтрационной способности почек и увеличением выраженности альбуминурии.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный альдостеронизм, функция почек, альбуминурия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):316–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-058.

Поступила 20.10.2020; доработана 30.10.2020; принята к публикации 02.11.2020; опубликована онлайн 11.11.2020

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, десятилетия занимая лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Ежегодно они уносят жизни 17 млн, при этом каждый четвертый погибает в трудоспособном возрасте.

В Российской Федерации среди причин смерти на долю сердечно-сосудистых болезней приходится более 50%, что превышает показатели многих развитых стран [1].

Течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний осложняется развитием синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН). Продолжительное время ХСН связывали



со сниженной систолической функцией левого желудочка, однако крупнейшие эпидемиологические исследования последних лет показали высокий удельный вес (около 50%) больных с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка в структуре данной патологии [1]. В основе развития ХСН в этих случаях, как правило, лежит диастолическая дисфункция миокарда. Постоянное увеличение числа таких пациентов позволило определить проблему ХСНсФВ как одну из неинфекционных эпидемий XXI века.

Течение ХСН осложняет развитие почечной дисфункции. По данным отечественных регистров, признаки хронической болезни почек (ХБП) наблюдаются у 36% в возрасте старше 60 лет и у 16% людей трудоспособного возраста [2]. Среди пациентов с ХСН почечную дисфункцию имеют более трети больных. Возникновение ХБП ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [3]. В свою очередь, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти при любых ХБП независимо от стадии почечной дисфункции.

Кардиоваскулярная и почечная патология объединены целым рядом общих этиопатогенетических механизмов, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [4]. Важнейшую, порой определяющую роль в их развитии играет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гиперпродукция конечных эффекторов системы и повышение экспрессии ангиотензиновых и минералокортикоидных рецепторов в почках и сердечно-сосудистой системе приводят к широкому спектру неблагоприятных эффектов, вызывая прогрессирование почечной и кардиоваскулярной дисфункции. Сообщается [5], что активация минералокортикоидных рецепторов и локальная секреция альдостерона могут выступать одним из главных медиаторов опосредованного РААС повреждения почек у пациентов с ХБП, однако ассоциация между концентрацией гормона в системном кровотоке и почечной функцией изучена мало.

Целью настоящего исследования стала оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и функцией почек в популяции больных ХСНсФВ.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включили 158 больных

Шевелёк Анна

Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 3¹, ст. науч. сотр. отдела кардиологии и кардиохирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576> ✉ 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Украина. Тел.: +38 (062) 385 05 17. E-mail: a.shevelyok@mail.ru

с подтвержденным диагнозом ХСНсФВ в фазе компенсации. Пациенты имели симптомы и/или признаки ХСН, повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и характерные структурные изменения сердца в сочетании с сФВ левого желудочка (> 50%). В исследование не включались больные с первичным гиперальдостеронизмом, отечным синдромом, ХБП 5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м²), а также люди, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов на протяжении последних 6 недель. Все участники подписали информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016).

У всех пациентов анализировали демографические (пол, возраст), анамнестические (АГ, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), хроническое обструктивное заболевание легких, функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, прием препаратов, ингибирующих РААС) и объективные (индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД)) показатели. Лабораторное исследование включало оценку почечной функции, уровней NT-proBNP, альдостерона, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы натощак и калия крови.

Функцию почек оценивали путем определения суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой и уровня креатинина крови с последующим расчетом СКФ. Уровень креатинина сыворотки крови определяли кинетическим методом Яффе. СКФ рассчитывали с помощью компьютерной программы по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), при этом использовали следующие параметры: раса, пол, возраст, уровень креатинина сыворотки пациента. СКФ была нормализована по площади поверхности тела и выражалась в миллилитрах в минуту на 1,73 м². Концентрацию альбумина в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «Микроальбумин-Ново» («Вектор-Бест», Россия). При СЭА < 30 мг/сут категория альбуминурии определялась как А1 (нормальная или незначительно повышенная), при 30–300 мг/сут – как А2 (высокая), в случае > 300 мг/сут – как А3 (очень высокая) [6].

Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Украина

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР; 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, 47, Украина



на аппарате Cardiac Reader (Roche, Германия) с использованием стандартных наборов Roche Diagnostics. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Концентрацию альдостерона измеряли иммуноферментным методом на фотометре Multiskan (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия), при этом забор крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа натошак утром в течение 2–3 часов после пробуждения. Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл.

Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натощак колориметрическим глюкозооксидазным методом, ХС-ЛПНП – прямым энзиматическим методом на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США). Уровень калия в сыворотке крови оценивали с помощью ион-селективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C 311 (Roche Diagnostics, Германия).

Уровень АД устанавливали с помощью ртутного сфигмоманометра после не менее 10 минут отдыха в положении сидя путем усреднения 3 последовательных измерений. ИМТ вычисляли как отношение массы тела в килограммах к величине роста в метрах, возведенной в квадрат.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Jamovi 1.2.2. Количественные признаки были представлены как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиана с интерквартильным интервалом ($Me [Q1; Q3]$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения, категориальные показатели – как абсолютное число и процентное соотношение ($n (\%)$). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрической (критерии Манна – Уитни, Уилкоксона, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Силу взаимосвязи между категориальными признаками устанавливали посредством определения отношения шансов с 95% доверительным интервалом. При однофакторном анализе для каждого предиктора была построена отдельная бинарная логистическая модель. Многофакторный анализ проводился с пошаговым включением в модель переменных,

показавших достоверную взаимосвязь с изучаемым параметром при однофакторном анализе. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от результатов измерения плазменного уровня альдостерона все пациенты были разделены на две группы: одну группу составили 99 человек с нормальной концентрацией гормона (в пределах 40–160 пг/мл), вторую – 59 человек с гиперальдостеронемией (> 160 пг/мл). Сравнительный анализ клинико-демографических параметров двух групп показал, что пациенты с повышенным уровнем альдостерона были моложе, имели больший ИМТ, уровень АД и ФК ХСН, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляцию предсердий, хроническую обструктивную болезнь легких, СД и ожирение, дольше принимали препараты, блокирующие РААС (табл. 1).

При анализе лабораторных характеристик пациентов также был выявлен ряд различий (табл. 2). У пациентов с гиперальдостеронемией уровни ХС-ЛПНП, NT-proBNP, креатинина и СЭА были статистически значимо выше, а уровень калия и СКФ – ниже по сравнению с группой с нормальной концентрацией альдостерона.

Детальный анализ функции почек показал, что среди всех обследованных пациентов 84,8% имели высокую (СЭА 30–300 мг/сут) либо очень высокую (СЭА > 300 мг/сут) степень альбуминурии, при этом снижение расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 53,2% больных. При межгрупповом сравнении получены высокодостоверные различия в отношении распространенности разных категорий альбуминурии: так, среди пациентов с повышенным уровнем альдостерона чаще наблюдалась выраженная альбуминурия (61,0 против 19,2%) и значительно реже (3,4 против 22,2%) – нормальные или незначительно повышенные показатели СЭА (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил наличие тесной взаимосвязи плазменного уровня альдостерона с концентрацией креатинина, калия, глюкозы крови натощак, NT-proBNP, СЭА, ИМТ и систолического АД (табл. 4). СЭА, в свою очередь, также была прямо связана с уровнем NT-proBNP, калия крови, ИМТ и систолического АД (табл. 5).

Логистический регрессионный анализ показал, что наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось со значимым возрастанием риска падения СКФ и развития выраженной альбуминурии



Таблица 1. Клинико-демографические параметры пациентов

Параметр	Нормальный уровень альдостерона (n=99)	Повышенный уровень альдостерона (n=59)	Значение p	Всего (n=158)
Возраст, годы, M±SD	71,9±5,77	66,5±5,88	< 0,001	69,9±6,35
Мужчины/женщины, n (%)	35/64 (35/65)	23/36 (39/61)	0,775	58/100 (36/64)
Индекс массы тела, кг/м², Me [Q1; Q3]	27 [24; 31]	32 [27,5; 35,5]	< 0,001	28 [26; 33]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., M±SD	132±14,5	139±16,2	0,033	134±15,2
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., M±SD	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07	87,6±6,62
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9	53,1±2,01
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%):				
I	10 (10)	4 (7)	0,674	14 (9)
II	56 (57)	18 (31)	0,003	74 (47)
III	33 (33)	37 (63)	< 0,001	70 (44)
Артериальная гипертензия, n (%)	99 (100)	59 (100)	–	158 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (41)	35 (60)	0,044	76 (48)
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (17)	20 (34)	0,027	37 (23)
Курение, n (%)	23 (23)	8 (14)	0,203	31 (20)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (7)	16 (27)	0,001	23 (15)
Сахарный диабет, n (%)	19 (19)	23 (39)	0,011	42 (27)
Ожирение, n (%)	29 (29)	38 (64)	< 0,001	67 (42)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	0,53	140 (89)
Прием антагонистов рецепторов к ангиотензину-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	0,53	18 (11)
Длительность лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, годы, Me [Q1; Q3]	4 [2; 5]	6 [3; 8]	0,001	5 [2; 7]

(табл. 6). Данная взаимосвязь сохранялась и при многофакторном анализе с поправкой на возраст, ФК ХСН и сопутствующую патологию.

Обсуждение

Данные многочисленных исследований показывают, что плазменный уровень альдостерона служит независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного и общего прогноза у различных категорий пациентов. Избыточная продукция альдостерона ассоциируется с возрастанием риска развития АГ, инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, сердечно-сосудистой и общей смертности

[7–9]. Результаты проведенного нами исследования демонстрируют наличие тесной взаимосвязи между гиперальдостеронемией и нарушением почечной функции. Развитие вторичного гиперальдостеронизма ассоциировано с возрастанием риска снижения СКФ и увеличением выраженности альбуминурии.

Аналогичные результаты получены в ряде исследований с участием других категорий пациентов. Так, наличие достоверной прямой зависимости уровня креатинина крови от концентрации альдостерона показано у нефрологических больных [10, 11] и пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с ХБП [12]. При первичном

**Таблица 2.** Лабораторные параметры пациентов

Параметр	Нормальный уровень альдостерона (n = 99)	Повышенный уровень альдостерона (n = 59)	Значение <i>p</i>	Всего (n = 158)
Альдостерон крови, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	102 [92; 118]	196 [179; 243]	< 0,001	121 [97,3; 184]
Калий крови, ммоль/л, М ± SD	4,64 ± 0,52	4,31 ± 0,47	< 0,001	4,52 ± 0,53
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,40 [2,70; 4,05]	4,40 [3,80; 4,70]	< 0,001	3,80 [2,80; 4,47]
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	224 [165; 302]	480 [356; 623]	< 0,001	299 [197; 461]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	86 [76; 98,5]	106 [92,5; 117]	< 0,001	90,5 [78; 115]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м², Ме [Q1; Q3]	66 [53; 79]	52 [46; 67,5]	0,002	58 [48,5; 73]
Доля пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², n (%)	41 (41,4)	43 (72,9)	< 0,001	84 (53,2)
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут, Ме [Q1; Q3]	116 [32; 255]	342 [253; 453]	< 0,001	226 [52,5; 354]

Таблица 3. Распределение пациентов в группах в зависимости от категории альбуминурии, n (%)

Категория альбуминурии	Нормальный уровень альдостерона (n = 99)	Повышенный уровень альдостерона (n = 59)	Значение <i>p</i>	Всего (n = 158)
A1 (< 30 мг/сут), n (%)	22 (22,2)	2 (3,4)	0,003	24 (15,2)
A2 (30–300 мг/сут), n (%)	58 (58,6)	21 (35,6)	0,008	79 (50,0)
A3 (> 300 мг/сут), n (%)	19 (19,2)	36 (61,0)	< 0,001	55 (34,8)

Таблица 4. Взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и другими параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции <i>r</i>	95% доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Креатинин	0,32	0,17–0,45	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации	-0,16	-0,004–0,031	0,045
Суточная экскреция альбумина	0,61	0,50–0,70	< 0,001
NT-proBNP	0,69	0,60–0,77	< 0,001
Калий крови	-0,37	-0,19–0,47	< 0,001
Индекс массы тела	0,76	0,69–0,82	< 0,001
Глюкоза крови	0,21	0,05–0,35	0,01
Систолическое артериальное давление	0,28	0,06–0,38	0,01

гиперальдостеронизме выраженность протеинурии достоверно превосходит таковую у людей с первичной АГ, даже при сопоставимых уровнях АД и СКФ [13]. В проспективном исследовании C.S. Fox и соавт. [14] с участием 2345 добровольцев без анамнеза ХБП и ХСН плазменный уровень альдостерона оказался независимым предиктором возникновения новых случаев ХБП и микроальбуминурии в течение последующих 10 лет.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний прогрессивно возрастает по мере снижения СКФ и значительно повышен даже на самых ранних стадиях повреждения почек. Тем не менее известно, что уровень креатинина сыворотки зависит от мышечной массы, возраста и расы пациента, поэтому в случае выраженной почечной дисфункции либо, напротив, при субклиническом поражении почек расчетная СКФ не может служить надежным инструментом ее оценки. Решающее значение для диагностики при этом приобретает наличие маркеров повреждения почек, в связи с чем

**Таблица 5.** Взаимосвязь между суточной экскрецией альбумина и другими параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции r	95% доверительный интервал	Значение p
NT-proBNP	0,43	0,27–0,53	< 0,001
Калий крови	-0,19	-0,04–0,34	0,013
Индекс массы тела	0,62	0,51–0,71	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,35	0,28–0,47	0,006

Таблица 6. Взаимосвязь между гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией

Параметр	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Значение p
Однофакторный анализ			
Суточная экскреция альбумина > 300 мг/сут	6,59	3,20–13,6	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²	3,80	1,89–7,65	< 0,001
Многофакторный анализ*			
Суточная экскреция альбумина > 300 мг/сут	4,25	2,01–16,64	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²	2,23	1,24–9,63	0,003

*Данные приведены с поправкой на возраст, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, фибрилляции предсердий

с целью объективизации функции почек помимо традиционного расчета СКФ мы исследовали уровень альбуминурии.

Альбуминурия – частое, но не однородное проявление ХБП. Она представляет собой наиболее ранний маркер гломерулярных заболеваний и появляется, как правило, еще до снижения СКФ. Высокая клиническая и прогностическая значимость альбуминурии не вызывает сомнения. Микроальбуминурия служит маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, прогрессирующей ХБП и смерти от всех причин [15]. Взаимосвязь альбуминурии с такими общепринятыми маркерами сердечно-сосудистого риска, как АГ, СД и метаболический синдром, лишь частично объясняет ее негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее в ряде исследований данная связь сохраняется даже

после учета названных факторов в многомерных моделях [16, 17]. Это говорит о том, что не все патофизиологические механизмы, объединяющие альбуминурию и сердечно-сосудистые заболевания, известны. Наше исследование расширяет представление о возможных механизмах такой взаимосвязи, демонстрируя важный вклад альдостерона.

Данные современных исследований [18] показывают, что альбуминурия имеется у каждого пятого пациента кардиологических и эндокринологических стационаров, несмотря на прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В нашем исследовании частота выявления клинически значимой альбуминурии составила 84,8%, тогда как снижение СКФ было зарегистрировано только у половины больных. Это подтверждает данные литературы об альбуминурии как наиболее раннем маркере почечного повреждения. Примечательно, что все включенные в исследование пациенты принимали ренопротекторные препараты (иАПФ/БРА) на протяжении длительного времени. Столь высокая частота альбуминурии на фоне лечения антагонистами РААС отчасти может быть обусловлена синдромом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля и возникновением вторичного гиперальдостеронизма.

Механизмы, объясняющие связь между гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией, пока не ясны. На ранних стадиях ХБП активация РААС выступает компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание СКФ, но при длительной персистенции она приобретает дезадаптивный характер и приводит к прогрессирующему повреждению почек. Традиционно в качестве основного медиатора поражения почек, вызванного гиперактивностью РААС, рассматривается ангиотензин-2 ввиду его гломерулярных, провоспалительных и профибротических эффектов [19], а современные стандарты лечения ХБП предусматривают его подавление путем применения иАПФ или БРА [1]. Однако в последние годы фокус исследователей все больше смещается в сторону другого эффектора РААС – альдостерона, а количество данных, подтверждающих его существенный вклад в развитие почечного повреждения, постоянно растет [19].

Появляется все больше доказательств того, что альдостерон – мощный медиатор повреждения почек. Помимо физиологического действия гормона, заключающегося в реабсорбции натрия и экскреции калия в почках, он оказывает влияние



далеко за пределами классических почечных рецепторов – в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, воспалительных клетках и фибробластах [20]. Исследования *in vitro* показали, что минералокортикоидные рецепторы ярко экспрессируются в гломерулярных мезангиальных клетках, подоцитах и интерстициальных фибробластах почек. Длительное введение альдостерона экспериментальным животным приводит к развитию тяжелой протеинурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [21], а лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов, напротив, уменьшает повреждение почек [22, 23].

Вызванное альдостероном повреждение почечной ткани отчасти может быть обусловлено развитием АГ, однако объяснить его только изменениями АД не удастся. Независимое от давления влияние альдостерона было выявлено в клинических исследованиях [24] и различных экспериментальных моделях повреждения почек, таких как диабетическая нефропатия [25], гломеруло-нефрит [26], ишемия/реперфузия [27] и др. [28]. В нашем исследовании связь между альдостероном и почечной дисфункцией также сохранялась после учета влияния АГ и СД – двух важнейших факторов риска ХБП [29, 30]. Механизмы повреждающего действия альдостерона многочисленны и включают активацию свободнорадикального окисления, воспаления, фиброобразования, васкулопатию и нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса. Таким образом, альбуминурию у наших пациентов можно рассматривать как проявление системного эндотелиального

повреждения, индуцированного гиперальдостеронемией.

К преимуществам проведенной работы можно отнести определение распространенности вторичного гиперальдостеронизма и частоты альбуминурии в популяции больных с ХСНсФВ, а также подтверждение взаимосвязи между системной гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией, не зависящей от наличия АГ, СД и других сопутствующих состояний. Очевидно и определенное ограничение исследования – его одномоментный характер, не позволяющий установить временные и причинно-следственные связи между гиперальдостеронизмом и повреждением почек.

Выводы

- Уровень альдостерона в системном кровотоке тесно связан с наличием почечной дисфункции.
- Возникновение гиперальдостеронемии ассоциировано с возрастанием риска нарушений фильтрационной функции почек и увеличением выраженности альбуминурии.
- Определение плазменных уровней альдостерона, СКФ и СЭА с мочой при ХСНсФВ дает возможность клиницистам идентифицировать пациентов высокого риска, нуждающихся в более активной терапии, направленной на предупреждение поражения почек. Дополнительные исследования помогут определить роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХСНсФВ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Автор выражает благодарность д.м.н., проф. Н.Т. Ватутины за содействие и поддержку при выполнении исследовательской работы.

Литература / References

1. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ, Кобалава ЖД, Бобкова ИН, Виллеваальде СВ, Ефремовцева МА, Козловская ЛВ, Швецов МЮ, Шестакова МВ, Арутюнов ГП, Бойцов СА, Галявич АС, Гринштейн ЮИ, Добронравов ВА, Драпкина ОМ, Ермоленко ВМ, Карпов ЮА, Каюков ИГ, Котовская ЮВ, Кухарчук ВВ, Мартынов АИ, Морозова ТЕ, Оганов РГ, Подзолков ВИ, Рожинская ЛЯ, Терещенко СН, Фомин ВВ, Хирманов ВН, Чазова ИЕ, Шамхалова МШ, Шилов ЕМ, Шляхто ЕВ, Шутов АМ. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava JD, Bobkova IN, Villevalde SV, Yefremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu, Shestakova MV, Arutyunov GP, Boytsov SA, Galyavich AS, Greenstein YI, Dobronravov VA, Drapkina OM, Ermolenko VM, Karpov YuA, Kayukov IG, Kotovsky JV, Kukharchuk VV, Martynov AI, Morozova TE, Oganov RG, Podzolokov VI, Rozhinskaya LY, Tereshchenko SN, Fomin VV, Khirmanov VN, Chazova IE, Shamkhalova MS, Shilov EM, Shlyakhto EV, Shutov AM. [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies]. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7–37. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.]



2. Андрусев АМ, Томилина НА, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества [Интернет]. Российское диализное общество. Регистр 2018. Доступно на: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298>. [Andrusev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Replacement therapy for end stage renal disease in the Russian Federation 2014–2018. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society] [Internet]. Russian Dialysis Society. Register 2018. Russian. Available from: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298>.]
3. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1226–34. doi: 10.1093/aje/kwn033.
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339–52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
5. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, Lepenies J, Howie AJ, Hughes SV, Cockwell P, Hewison M, Stewart PM. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation*. 2005;112(10):1435–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122.
6. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
7. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghiade M, Ruilope LM, Maggioni AP, Swedberg K, Piña IL, Fiuzat M, O'Connor CM, Zannad F, Pitt B. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1677–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007.
8. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
9. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41–50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
10. Карабаева АЖ. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология*. 2006;10(1):25–34. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34. [Karabaeva AZh. Aldosterone, cardiovascular system and kidneys]. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006;10(1):25–34. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34.]
11. Карабаева АЖ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006;10(4):43–8. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-43-48. [Karabaeva AZh, Kayukov IG, Essaian AM, Smirnov AV. Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease]. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006;10(4):43–8. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-43-48.]
12. Ташук ВК, Полянская ОС, Гулага ОИ. Влияние альдостерона на маркеры коллагенообразования у больных с инфарктом миокарда при почечной дисфункции. *Запорожский медицинский журнал*. 2018;4(20):467–70. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.135791. [Tashchuk VK, Polianska OS, Gulaga OI. The effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018;4(20):467–70. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.135791.]
13. Wrenn SM, Vaidya A, Lubitz CC. Primary aldosteronism. *Gland Surg*. 2020;9(1):14–24. doi: 10.21037/gs.2019.10.23.
14. Fox CS, Gona P, Larson MG, Selhub J, Tofler G, Hwang SJ, Meigs JB, Levy D, Wang TJ, Jacques PF, Benjamin EJ, Vasan RS. A multi-marker approach to predict incident CKD and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2143–9. doi: 10.1681/ASN.2010010085.
15. Su WY, Wu PY, Huang JC, Chen SC, Chang JM. Increased Proteinuria is Associated with Increased Aortic Arch Calcification, Cardio-Thoracic Ratio, Rapid Renal Progression and Increased Overall and Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci*. 2020;17(8):1102–11. doi: 10.7150/ijms.45470.
16. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1.
17. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, Di Natale E, Cacciatore O, Cerasola G, Cottone S. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. *Focus on Microalbuminuria. Adv Exp Med Biol*. 2017;956:279–306. doi: 10.1007/5584_2016_85.
18. Ren Q, Ma C, Wang J, Guo X, Ji L. Prevalence of Albuminuria in Cardiology and Endocrinology Departments and Its Influencing Factors: A Multicenter, Real-World Evidence Study in China. *Int J Hypertens*. 2020;2020:1231593. doi: 10.1155/2020/1231593.
19. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363–82. doi: 10.1111/jvim.15454.
20. Ватутин НТ, Шевелёк АН, Дегтярева АЭ, Касем СС. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии (обзор литературы). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014;20(1):43–51. [Vatutin NT, Shevelyok AM, Degtiarova GE, Qaseim SS. The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension (review of literature)]. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):43–51. Russian.]
21. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2003;63(5):1791–800. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00929.x.
22. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci*. 2006;100(1):9–16. doi: 10.1254/jphs.fmj05003x3.
23. Kiyomoto H, Rafiq K, Mostafa M, Nishiyama A. Possible underlying mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury. *J Pharmacol Sci*. 2008;108(4):399–405. doi: 10.1254/jphs.08r02cr.
24. Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. *Клиническая нефрология*. 2010;(4):34–44. [Kutyryna IM, Kriachkova AA, Saveliyeva SA, Shestakova MV. Role of aldosterone in development of kidney disease in metabolic syndrome, associated with obesity]. *Clinical Nephrology*. 2010;(4):34–44. Russian.]
25. Bamberg K, Johansson U, Edman K, Wilhelm-Olsson L, Myhre S, Gunnarsson A, Geschwindner S, Aagaard A, Björnson Gran-



- qvist A, Jaisser F, Huang Y, Granberg KL, Jansson-Löfmark R, Hartleib-Geschwindner J. Preclinical pharmacology of AZD9977: A novel mineralocorticoid receptor modulator separating organ protection from effects on electrolyte excretion. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193380. doi: 10.1371/journal.pone.0193380.
26. Asai M, Monkawa T, Marumo T, Fukuda S, Tsuji M, Yoshino J, Kawachi H, Shimizu F, Hayashi M, Saruta T. Spironolactone in combination with cilazapril ameliorates proteinuria and renal interstitial fibrosis in rats with anti-Thy-1 irreversible nephritis. *Hypertens Res*. 2004;27(12): 971–8. doi: 10.1291/hypres.27.971.
27. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Ortega JA, Sánchez A, Rodríguez-Romo R, Durand M, Jaisser F, Bobadilla NA. Mild ischemic injury leads to long-term alterations in the kidney: amelioration by spironolactone administration. *Int J Biol Sci*. 2015;11(8):892–900. doi: 10.7150/ijbs.11729.
28. Spencer S, Wheeler-Jones C, Elliott J. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: A potential therapeutic target in feline chronic kidney disease. *J Vet Pharmacol Ther*. 2020;43(3):243–67. doi: 10.1111/jvp.12848.
29. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844–50. doi: 10.1001/jama.291.7.844.
30. Kshirsagar AV, Bang H, Bombardier AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, Klemmer PJ, Mazumdar M, August PA. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2466–73. doi: 10.1001/archinte.168.22.2466.

Hyperaldosteronemia as a risk factor of renal dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok^{1,2}

Objective: To assess the relationship between plasma aldosterone levels and renal function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Materials and methods: A cross-sectional study included 158 patients with confirmed HFpEF. Patients with primary hyperaldosteronism, edema syndrome, end stage renal disease and taking mineralocorticoid receptor antagonists were excluded. Renal function was assessed by determining daily urinary albumin excretion (UAE) and calculating the glomerular filtration rate (GFR). Plasma aldosterone was measured by enzyme immunoassay.

Results: The patients were divided into two groups: 99 patients had normal (40–160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients had high (> 160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients had significantly higher UAE (median 342 mg/day [interquartile value 253; 453] versus 116 mg/day [32; 255], $p < 0.001$), and lower GFR (52 ml/min/1.73 m² [46; 67.5] versus 66 ml/min/1.73 m² [53; 79]) compared to nAld. The prevalence of impaired renal filtration function and severe albuminuria was higher in hAld group than in nAld ($p < 0.001$). In binomial logistic

regression models adjusted for age, severity of HFpEF and comorbidities high aldosterone plasma level were independent risk factors of significant (< 60 ml/min/1.73 m²) decrease in GFR (odds ratio 4.25, 95% confidence interval 2.01–16.6) and very high (> 300 mg/day) albuminuria (odds ratio 2.23, 95% confidence interval 1.24–9.63).

Conclusion: In HFpEF plasma aldosterone levels are closely related to renal function. Secondary hyperaldosteronism is associated with an increased risk of impaired renal filtration and severe albuminuria.

Key words: aldosterone, secondary aldosteronism, renal function, albuminuria, heart failure, chronic kidney disease

For citation: Shevelok AN. Hyperaldosteronemia as a risk factor of renal dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):316–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-058.

Received 20 October 2020; revised 30 October 2020; accepted 2 November 2020; published online 11 November 2020

Anna N. Shevelok – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine No. 3¹; Senior Research Fellow, Department of Cardiology and Cardiac Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>

✉ 16 Ill'icha prospekt, Donetsk, 283003, Ukraine. Tel.: +38 (062) 385 05 17. E-mail: a.shevelyok@mail.ru

Conflict of interests

The author declares that she has no conflict of interests.

Acknowledgements

The author is grateful to Prof. N.T. Vatutin, MD, PhD for his help and support in conducting the research.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Ill'icha prospekt, Donetsk, 283003, Ukraine

²Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak; 47 Leninskiy prospekt, Donetsk, 283045, Ukraine



Оригинальная статья

T1-картирование в оценке факторов риска развития диффузного фиброза миокарда при гипертонической болезни

Абраменко А.С.¹ • Вишнякова М.В. (мл.)¹ • Вишнякова М.В.¹ • Драпкина О.М.² • Кабурова А.Н.²

Абраменко Александр Сергеевич – науч. сотр. отделения лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6286-2162>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 66 42.
E-mail: a.s.abramenko@gmail.com

Вишнякова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, руководитель отделения лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Вишнякова Мария Валентиновна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2649-4198>

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Кабурова Анастасия Николаевна – мл. науч. сотр., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7717-1455>

Актуальность. Оценка диффузного фиброза миокарда левого желудочка имеет большое значение для определения тактики лечения пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе при гипертонической болезни. С развитием технологий визуализации стало возможным неинвазивное определение фиброза миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением методики T1-картирования.

Цель – определить факторы риска развития диффузного фиброза миокарда левого желудочка по данным МРТ у пациентов с гипертонической болезнью.

Материал и методы. В рамках поперечного наблюдательного исследования проведено амбулаторное обследование 50 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте от 46 до 82 лет (медиана возраста составила 68 [64; 72] лет) и массой тела от 52 до 120 кг (медиана массы тела – 91 [80; 98] кг). МРТ сердца выполняли на аппарате Optima MR450w GEM 1,5 Тл (General Electric, США) по стандартной программе до и после отсроченного контрастного усиления. Оценка диффузного фиброза проводили при помощи последовательности 2D MOLLI. Данные анализировали с использованием программного обеспечения cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., США). Среди факторов риска оценивали возраст, пол, массу тела, наличие сердечной недостаточности по диастолическому типу.

Результаты. Среднее значение бесконтрастного времени T1-релаксации составило $1122,64 \pm 63,67$ мс, что указывает на развитие диффузного фиброза у 100% пациентов. Более выраженное развитие диффузных изменений миокарда отмечено у пациентов женского пола ($p < 0,001$). У пациентов в старшей возрастной группе наблюдается прямая зависимость роста

показателей фиброза от возраста ($p = 0,006$). Выявлена обратная связь между увеличением массы тела и внеклеточного объема. Наличие нарушений ритма и диастолической сердечной недостаточности никак не повлияло на изменение параметров картирования миокарда левого желудочка и значений, характеризующих сердечный выброс по данным МРТ. Не было обнаружено статистически значимого влияния наличия дислипидемии / гиперлипидемии на состояние миокарда левого желудочка. Определена прямая связь увеличения значений нативного T1-картирования миокарда с фракцией внеклеточного объема ($p = 0,004$) и обратная связь уменьшения значений постконтрастного T1-картирования с увеличением показателей фракции внеклеточного объема ($p = 0,05$).

Заключение. T1-картирование у пациентов с гипертонической болезнью позволяет выявить диффузный фиброз миокарда левого желудочка, признанный основным показателем ремоделирования миокарда. Факторами, связанными с более выраженным проявлением фиброза миокарда, оказались женский пол, старший возраст пациента, масса тела пациента.

Ключевые слова: диффузный кардиофиброз, МРТ сердца, T1-картирование миокарда

Для цитирования: Абраменко АС, Вишнякова МВ (мл), Вишнякова МВ, Драпкина ОМ, Кабурова АН. T1-картирование в оценке факторов риска развития диффузного фиброза миокарда при гипертонической болезни. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):325–32. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-065.

Поступила 22.07.2020; доработана 14.12.2020; принята к публикации 15.12.2020; опубликована онлайн 18.12.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10–3, Российская Федерация

Гипертоническая болезнь (ГБ) – хронически протекающее заболевание, при котором развивается повышение артериального давления, не связанное с наличием явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (АГ). Распространенность АГ, основного проявления ГБ, среди взрослой популяции составляет 30–45% и увеличивается с возрастом, достигая 60% у пациентов старше 60 лет [1]. АГ признана ведущим фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). При подобных поражениях миокарда левого желудочка может происходить изменение его структуры – ремоделирование [2, 3].

Патологическое ремоделирование миокарда характеризуется накоплением фибробластов и чрезмерным отложением белков внеклеточного матрикса, что приводит к дезорганизации тканевой структуры органа и оказывает влияние на его функцию, увеличивая жесткость желудочков и снижая их сократимость [4, 5]. Фиброз миокарда играет важную роль в патофизиологии многих сердечно-сосудистых нарушений, поэтому его выявление и оценка имеют большое значение для определения тактики дальнейшего лечения [4].

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) считается золотым стандартом в оценке функционального состояния сердца, а также визуализации миокарда желудочков. Подробно изучены характеристики миокарда при возникновении очагового фиброза или других выраженных повреждениях [6]. Однако технологии для изучения именно диффузного фиброза миокарда левого желудочка по данным МРТ получили свое развитие только в последние несколько лет с возникновением методики T1-картирования миокарда [7, 8].

T1-картирование представляет собой количественную оценку времени T1-релаксации ткани с использованием аналитических выражений интенсивности сигналов, полученных на основе магнитно-резонансных изображений. Получаемое время T1-релаксации между тканями существенно различается: для отека, жировой инфильтрации и фиброза этот показатель будет иметь свои характеристики и являться маркером степени поражения миокарда [7, 8].

Внедрение методики T1-картирования миокарда позволило получить количественные значения для нормального миокарда левого

желудочка, определить пороговые значения для развития фиброза [8, 9]. Однако вопрос о наличии диффузного фиброза и факторах его прогрессирования при различных патологических процессах подробно не изучен.

Цель исследования – определить факторы риска развития диффузного фиброза миокарда левого желудочка по данным МРТ у пациентов с ГБ.

Материал и методы

В 2018–2019 гг. проведено поперечное наблюдательное исследование с участием 50 пациентов с ГБ, которым в амбулаторном порядке выполнена МРТ сердца для выявления признаков диффузного фиброза миокарда левого желудочка. Критерием включения служило наличие у пациентов подтвержденной ГБ. Критериями исключения были наличие ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности по систолическому типу, врожденных и приобретенных пороков сердца, онкологических заболеваний.

В качестве факторов риска диффузного фиброза миокарда левого желудочка оценивали следующие параметры: наличие у пациентов нарушений ритма, ХСН по диастолическому типу, гиперлипидемии и дислипидемии, а также пол пациентов, количественные показатели возраста и массы тела пациентов.

МРТ сердца выполняли на аппарате Optima MR450w GEM 1,5 Тл (General Electric, США) по стандартной программе функционального и морфологического исследования до и после раннего и отсроченного контрастного усиления. Выполнялось внутривенное введение

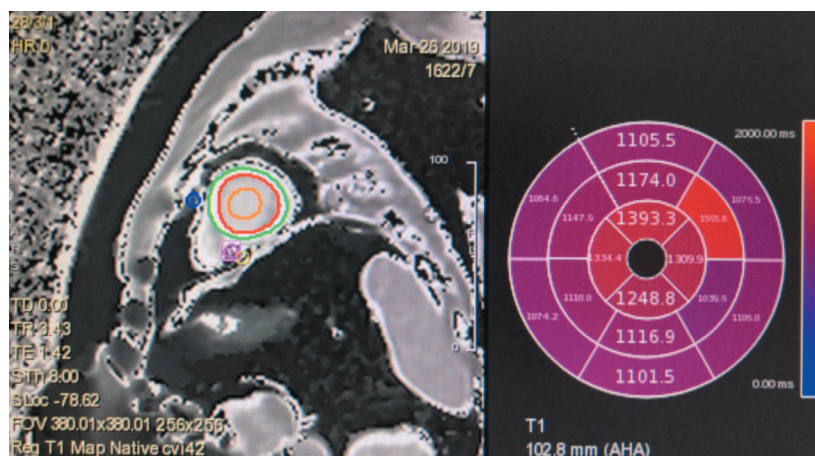


Рис. 1. Анализ данных T1-картирования миокарда левого желудочка до внутривенного контрастирования. Получение цифровых значений времени релаксации T1, отражающих признаки диффузного фиброза миокарда левого желудочка



Таблица 1. Распределение пациентов по полу, наличию нарушений ритма, дислипидемии / гиперлипидемии, хронической сердечной недостаточности по диастолическому типу (n = 50)

Признак / показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол		
женский	24	48
мужской	26	52
Нарушения ритма		
нет	15	30
есть	35	70
Дислипидемия / гиперлипидемия		
нет	28	56
есть	22	44
Хроническая сердечная недостаточность по диастолическому типу		
нет	8	16
есть	42	84

контрастного препарата (гадопентетовая кислота в дозировке 0,2 мл/кг веса пациента).

Изображения сердца были получены с применением поверхностной кардиальной приемной катушки. Выявление диффузного фиброза и последующую характеристику его показателей осуществляли при помощи последовательности картирования миокарда по методике 2D MOLLI (3-3-5) с толщиной среза 8 мм, по короткой оси, через середину базального, среднего и апикального сегментов. Дальнейший анализ данных выполняли посредством программного обеспечения cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., США) с полуавтоматической сегментацией миокарда и расчетом времени релаксации T1 до (рис. 1) и после контрастного усиления, расчетом фракции внеклеточного объема (ВКО) на перечисленных уровнях.

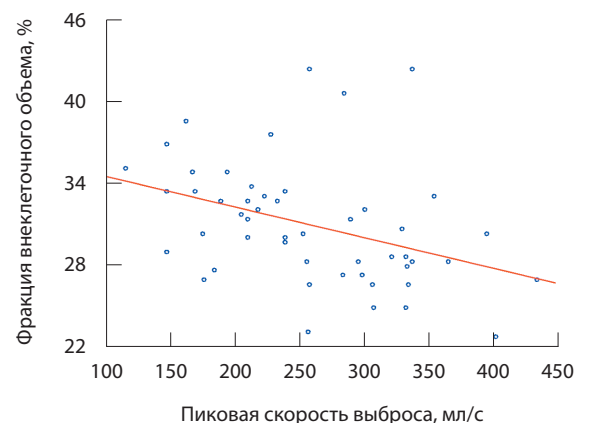
Характеристика пациентов дана в табл. 1. Возраст пациентов в исследовании варьировал от 46 до 82 лет, медиана возраста (Me [LQ; UQ]) составила 68 [64; 72] лет. Масса тела пациентов колебалась от 52 до 120 кг, медиана массы тела равна 91 [80; 98] кг.

Для определения факторов риска развития диффузного фиброза миокарда при ГБ сердца выделено несколько групп параметров:

- 1-я группа – изучение зависимости между показателями T1-релаксации миокарда до и после контрастирования, фракции ВКО, скоростными показателями наполнения и выброса левого желудочка;
- 2-я группа – оценка влияния таких факторов, как пол, возраст и масса тела на показатели диффузного фиброза миокарда левого желудочка (показатели T1-релаксации миокарда до и после контрастирования, фракции ВКО);
- 3-я группа – оценка влияния показателей, отражающих состояние миокарда левого желудочка (показатели T1-релаксации миокарда до и после контрастирования, фракции ВКО), на наличие или отсутствие сердечной недостаточности, нарушений ритма, фракцию выброса левого желудочка, пиковую скорость заполнения левого желудочка, пиковую скорость выброса левого желудочка;
- 4-я группа – оценка сопутствующих факторов, влияющих на состояние миокарда: наличие дислипидемии или гиперлипидемии.

Проведение исследования одобрено независимым комитетом по этике при ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 04-04/18 от 07.06.2018).

Для статистического анализа использовали программы IBM SPSS Statistics v25 (IBM, США), Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 12 (StatSoft,



$p = 0,001$, $R_s = -0,47$
Коэффициент корреляции Спирмена

Рис. 2. Обратная зависимость пиковой скорости выброса левого желудочка от фракции внеклеточного объема

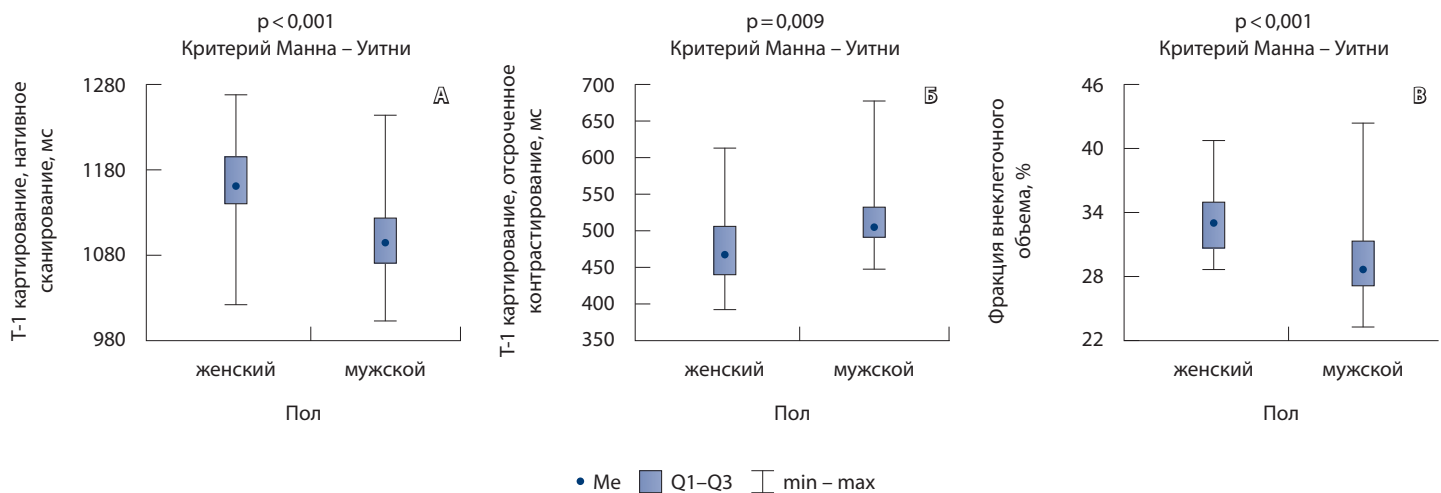


Рис. 3. Влияние пола на параметры миокарда левого желудочка: данные T1-релаксации миокарда до (А) и после (Б) контрастирования, внеклеточный объем (В)

США). Статистически значимым считали значение вероятности ошибки первого рода менее 0,05 ($p < 0,05$). Вычисляли критерий Манна – Уитни, критерий ранговой корреляции Спирмена (R_s), рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты.

Результаты

В нашем исследовании среднее значение бесконтрастного времени T1-релаксации составило $1122,64 \pm 63,67$ мс, что свидетельствует о развитии диффузного фиброза среди всех 50 (100%) пациентов.

Анализ факторов риска развития диффузного фиброза проведен по группам параметров.

1-я группа

Отмечена прямая связь увеличения значений нативного T1-картирования с фракцией объема внеклеточного матрикса ($R_s = 0,4$, $p = 0,004$) и обратная связь уменьшения значений постконтрастного T1-картирования с увеличением показателей ВКО ($R_s = -0,39$, $p = 0,005$).

При оценке взаимосвязи между показателями T1-релаксации миокарда до и после контрастирования, фракцией ВКО с гемодинамическими показателями левого желудочка установлено наличие обратной связи фракции ВКО с функциональным параметром пиковой скорости выброса левого желудочка ($p = 0,001$, рис. 2). При этом не обнаружено зависимости ВКО от функционального параметра пиковой скорости наполнения левого желудочка ($R_s = -0,16$, $p = 0,275$).

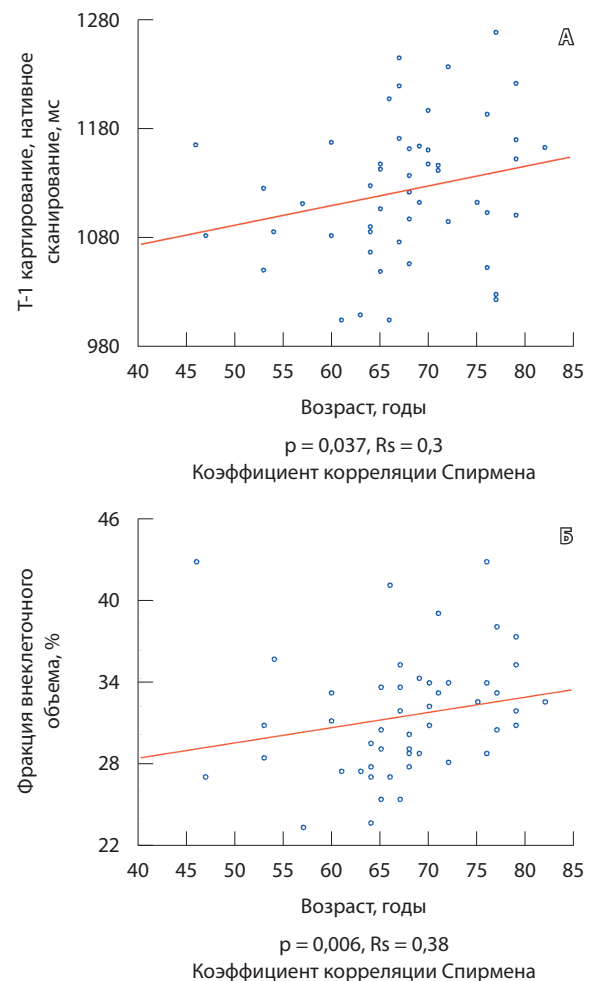


Рис. 4. Корреляция возраста с параметрами миокарда левого желудочка: данные T1-релаксации миокарда до контрастирования (А), внеклеточный объем (Б)

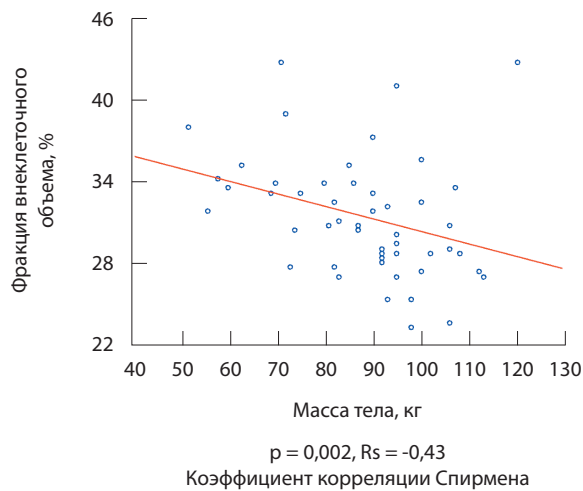


Рис. 5. Корреляция массы тела с параметрами миокарда левого желудочка (фракция внеклеточного объема в зависимости от массы тела пациента)

2-я группа

При анализе влияния пола на параметры, отображающие процессы фиброза, отмечено более выраженное развитие диффузных изменений миокарда у пациентов женского пола ($p < 0,001$) (рис. 3).

Выявлена прямая зависимость, отображающая рост показателей фиброза – значений T1-картирования при бесконтрастном исследовании ($R_s = 0,3$, $p = 0,037$) и фракции ВКО ($R_s = 0,38$, $p = 0,006$) – у пациентов по мере увеличения возраста (рис. 4).

Масса тела стала фактором, влияющим на изменение фракции ВКО без изменения остальных параметров (рис. 5). У пациентов с меньшей массой тела регистрировали увеличение фракции экстрацеллюлярного объема ($R_s = -0,43$, $p = 0,002$).

3-я группа

При клиническом обследовании нарушения ритма диагностированы у 35 (70%) пациентов, сердечная недостаточность по диастолическому типу – у 41 (82%). Наличие нарушений ритма или диастолической сердечной недостаточности не повлияло на изменение параметров картирования миокарда левого желудочка и значений, характеризующих сердечный выброс по данным МРТ, – статистически значимых данных не получено (табл. 2).

4-я группа

Статистически значимого влияния наличия дислипидемии / гиперлипидемии на состояние миокарда левого желудочка по данным МРТ не обнаружено (табл. 3).

Таблица 2. Влияние хронической сердечной недостаточности и нарушения ритма сердца на состояние миокарда левого желудочка

Параметр	Время T1-релаксации миокарда левого желудочка (бесконтрастное исследование)	Значение p (критерий Манна – Уитни)
Хроническая сердечная недостаточность по диастолическому типу		
нет ($n = 8$)	$1118,2 \pm 63,8$ $1113,2 [1080; 1150,8]$	0,755
есть ($n = 40$)	$1122,9 \pm 65,7$ $1123,7 [1081; 1165,5]$	
Нарушения ритма		
нет ($n = 15$)	$1114,5 \pm 58,6$ $1121 [1081; 1164]$	0,657
есть ($n = 35$)	$1129,7 \pm 63,7$ $1132,3 [1084; 1162,7]$	

n – количество наблюдений

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); медианы и верхнего, нижнего квартилей (Me [LQ; UQ])

Таблица 3. Влияние дислипидемии / гиперлипидемии на параметры миокарда левого желудочка

Параметр	Дислипидемия / гиперлипидемия		Значение p (критерий Манна – Уитни)
	нет ($n = 28$)	есть ($n = 22$)	
Время T1-релаксации миокарда левого желудочка (бесконтрастное исследование)	$1124,6 \pm 65,3$ $1115,7 [1078,2; 1165,5]$	$1120,1 \pm 63$ $1122,7 [1096; 1159,3]$	0,984
Время T1-релаксации миокарда левого желудочка (постконтрастное исследование)	$503,1 \pm 49,9$ $497,8 [472,5; 521,3]$	$500,9 \pm 60,7$ $487,3 [451; 536,7]$	0,784
Фракция внеклеточного объема	$31,6 \pm 4,7$ $30,8 [28,2; 33,8]$	$30,9 \pm 3,9$ $30,5 [28,7; 33,3]$	0,710

n – количество наблюдений

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); медианы и верхнего, нижнего квартилей (Me [LQ; UQ])

Обсуждение

Ремоделирование миокарда – общепризнанный фактор, детерминирующий развитие и течение ХСН [2, 3, 5, 9]. Это сложный процесс, представляющий собой результат взаимодействия механических, нейрогормональных и других этиологических факторов, каждый из которых



способен изменять фенотип кардиомиоцитов, вызывать гибель клеток и активировать развитие фиброза [2]. При обширном ремоделировании миокарда у больных происходит прогрессивное ухудшение сердечной функции, поэтому воздействие на процессы ремоделирования – одно из основных направлений профилактики и лечения ХСН [5, 10].

Структура и пластичность миокарда определены его клеточным строением (кардиомиоцитами, фибробластами) и питающими сосудами, соединенными вместе фибриллярным коллагеном (матриксом). На фоне различных патологических процессов происходит изменение соотношения элементов с постепенным развитием диффузного фиброза [5, 11]. С помощью методики T1-картирования при МРТ сердца возможно выявить развитие диффузного фиброза миокарда левого желудочка при различных патологических состояниях организма [12].

По данным крупных международных рандомизированных исследований в норме время T1-релаксации миокарда при бесконтрастном исследовании составляет 952 ± 41 мс для аппарата МРТ 1,5 Тл [11].

Сердечная недостаточность по диастолическому типу

Диастолическая функция сердца тесно связана с ригидностью, вызванной интерстициальным фиброзом миокарда, являющимся следствием ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда [13, 14]. Постоянная индукция фиброзного роста имеет серьезные неблагоприятные последствия для структурных и функциональных свойств сердца [15]. В свою очередь, увеличение фиброзного роста связано с жесткостью желудочка, что приводит к диастолической и, в конечном итоге, систолической дисфункции [16]. В нашем исследовании не было обнаружено достоверной связи между параметрами T1-картирования и наличием у пациентов диастолической дисфункции. Подобные данные могут быть обусловлены небольшим количеством пациентов без диастолической сердечной недостаточности (16% от всех пациентов).

Масса тела пациента

Многочисленные данные показывают, что ожирение связано со структурными и функциональными изменениями в миокарде. Считается, что многие из изменений, такие как гипертрофия левого желудочка, увеличение левого предсердия и субклиническое нарушение

систолической и диастолической функции левого желудочка, выступают предшественниками более выраженных форм сердечной недостаточности.

По данным Фремингемского исследования сердца, увеличение индекса массы тела было связано с повышенным риском сердечной недостаточности как у мужчин, так и у женщин [17]. Исследователи также отмечали, что в подгруппе пациентов, которым выполнялась эхокардиография после постановки диагноза сердечной недостаточности, у большинства были сниженные значения фракции выброса левого желудочка.

Наряду с этим есть данные о том, что фактором риска развития диффузного фиброза миокарда левого желудочка выступает также сниженный индекс массы тела [18]. Эти результаты коррелируют с полученными в нашем исследовании данными – с увеличением ВКО (и соответственно объема фиброзных изменений) у пациентов со сниженной массой тела, без влияния на остальные изучаемые параметры.

Пол и возраст

В нескольких исследованиях [19–21] метод картирования T1 использовался для демонстрации влияния пола и возраста на показатели диффузного фиброза миокарда в здоровых популяциях, но полученные данные были противоречивыми.

Результаты крупного исследования [22], включавшего в общей сложности 1231 участника (среди них 51% женщин; возраст от 54 до 93 лет), показали более высокие значения ВКО и нативного T1 у женщин по сравнению с мужчинами, а также более низкие значения T1 после контраста ($p < 0,05$ для всех случаев). При оценке влияния возраста на состояние миокарда выявлено повышение предконтрастных значений T1 и ВКО в старших возрастных группах среди мужчин и женщин.

Результаты нашего исследования говорят о прогрессировании процессов фиброза миокарда с возрастом и у пациентов женского пола.

Заключение

T1-картирование у пациентов с ГБ позволяет выявить диффузный фиброз миокарда левого желудочка – основной показатель ремоделирования миокарда. Ведущими факторами, связанными с более выраженным проявлением фиброза миокарда, стали женский пол, старший возраст пациента, масса тела пациента. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.С. Абраменко – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, статистическая обработка данных; М.В. Вишнякова (мл.) – анализ результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста; М.В. Вишнякова и О.М. Драпкина – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;

А.Н. Кабурова – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации [Интернет]. 2020. 136 с. Доступно на: <https://kuzdrav.ru/special/guideline/rko.php?EID=27493>. [Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines [Internet]. 2020. 136 p. Russian. Available from: <https://kuzdrav.ru/special/guideline/rko.php?EID=27493>.]
2. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, Sadoul N, Zannad F, Rossignol P, Girerd N. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168349. doi: 10.1371/journal.pone.0168349.
3. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G, Querejeta R, Bayés-Genís A, Díez J. Myocardial Remodeling in Hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):549–58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125.
4. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(4):264–72. doi: 10.1097/00001573-200007000-00010.
5. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, Shore D, Kumar P, Sethia B, Chua F, Vassiliadis E, Kentish JC. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation*. 2010;121(8):979–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850677.
6. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Bhuva AN, Treibel TA, Fontana M, Pica S, Raineri C, Sirker A, Herrey AS, Manisty C, Groves A, Moon JC, Hausenloy DJ. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):26. doi: 10.1186/s12968-017-0343-9.
7. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaefter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):78. doi: 10.1186/1532-429X-15-78.
8. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018;109:223–34. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.10.011.
9. Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):415–30. doi: 10.1007/s10741-017-9627-2.
10. Бокерия ЛА, Бузиашвили ЮИ, Ключникова ИВ. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2002. 160 с. [Bokeriya LA, Buziashvili Yul, Klyuchnikova IV. [Ischemic left ventricular remodelling. Methodological aspects, issues of diagnostics and treatment]. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2002. 160 p. Russian.]
11. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98–108. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.10.008.
12. Rodgers CT, Robson MD. Cardiovascular magnetic resonance: physics and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(3):181–90. doi: 10.1016/j.pcad.2011.09.005.
13. Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F, Raman SV. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):437–43. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.838367.
14. MacKenna DA, Omens JH, McCulloch AD, Covell JW. Contribution of collagen matrix to passive left ventricular mechanics in isolated rat hearts. *Am J Physiol*. 1994;266(3 Pt 2):H1007–18. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.3.H1007.
15. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004;94(12):1533–42. doi: 10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6.
16. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, Edner M, González A, Díez J, Malmqvist K. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007;25(9):1958–66. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282170ada.
17. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305–13. doi: 10.1056/NEJMoa020245.
18. Liu S, Liu CY, Han J, Turkbey EB, Liu YC, Bild D, Arai AE, McClelland R, Hundley WG, Gomes AS, Tracy R, Kronmal R, Lima JA, Bluemke DA. Relationship of diffuse myocardial fibrosis to body composition: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15 Suppl 1:O109. doi: 10.1186/1532-429X-15-S1-O109.
19. Liu CY, Bluemke DA, Gerstenblith G, Zimmerman SL, Li J, Zhu H, Lai S, Lai H. Reference values of myocardial structure, function, and tissue composition by cardiac magnetic resonance in healthy African-Americans at 3T and their relations to serologic and cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol*. 2014;114(5):789–95. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.007.
20. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):29. doi: 10.1186/s12968-015-0111-7.
21. Rauhalahti SM, Mangion K, Barrientos PH, Carrick DJ, Clerfond G, McClure J, McComb C, Radjenovic A, Berry C. Native myocardial longitudinal (T1) relaxation time: Regional, age, and sex associations in the healthy adult heart. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(3):541–8. doi: 10.1002/jmri.25217.
22. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871–81. doi: 10.1093/aje/kwf113.



T1 mapping in the evaluation of the risk factors for diffuse myocardial fibrosis in essential arterial hypertension

A.S. Abramenko¹ • M.V. Vishnyakova Jr.¹ • M.V. Vishnyakova¹ • O.M. Drapkina² • A.N. Kaburova²

Background: The assessment of diffuse myocardial fibrosis is necessary to plan the management of patients with various cardiovascular disorders, including hypertensive heart disease. The development of imaging techniques has enabled a non-invasive detection of left ventricular myocardial fibrosis by magnetic resonance imaging (MRI) with T1 mapping.

Aim: By cardiac MRI, to identify risk factors for diffuse left ventricular myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease.

Materials and methods: This was a cross-sectional observational study in 50 outpatients with hypertensive heart disease, aged 46 to 82 years (median, 68 [64; 72] years) and bodyweight of 52 to 120 kg (median, 91 [80; 98] kg). Standard cardiac MRI with delayed contrast enhancement was performed with Optima MR450w GEM 1.5T (General Electric, USA). For assessment of diffuse myocardial fibrosis MRI mapping by 2D MOLLI (3–3–5) technique was used. The results were analyzed with Cvi42 software (Circle Cardiovascular Imaging Inc., USA). The potential risk factors included patients' age, gender, bodyweight, and diastolic heart failure.

Results: The mean time of T1 relaxation without contrast enhancement was 1122.64 ± 63.67 ms, indicating the presence of myocardial fibrosis in 100% of the patients. Female patients had more advanced diffuse myocardial abnormalities ($p < 0.001$). In the elderly patients, there was a direct correlation between their age and degree of fibrosis ($p = 0.006$). There was an inverse

correlation between higher bodyweight and increased extracellular volume. Heart rhythm disorders and diastolic heart failure had no impact on the changes in the mapping parameters of the left ventricular myocardium and MRI-assessed cardiac output values. No correlation between the myocardial fibrosis and dyslipidemia/hyperlipidemia was found. There was a direct correlation between the native T1 mapping values and extracellular volume fraction ($p = 0.004$) and an inverse correlation between low values of post-contrast T1 mapping and increased extracellular volume fraction ($p = 0.05$).

Conclusion: T1 mapping in patients with essential arterial hypertension allows for detection of diffuse myocardial fibrosis of the left ventricle, which is recognised as a major indicator of myocardial remodeling. Female gender, older age, and bodyweight were the factors associated with more advanced myocardial fibrosis.

Key words: diffuse myocardial fibrosis, cardiac MRI, myocardial T1 mapping

For citation: Abramenko AS, Vishnyakova MV Jr, Vishnyakova MV, Drapkina OM, Kaburova AN. T1 mapping in the evaluation of the risk factors for diffuse myocardial fibrosis in essential arterial hypertension. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):325–32. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-065.

Received 22 July 2020; revised 14 December 2020; accepted 15 December 2020; published online 18 December 2020

Alexander S. Abramenko – Research Fellow, Department of Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6286-2162>

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 66 42. E-mail: a.s.abramenko@gmail.com

Marina V. Vishnyakova – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Mariya V. Vishnyakova – MD, PhD, Chief of Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2649-4198>

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Anastasiya N. Kaburova – Junior Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7717-1455>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Abramenko, data collection and management, analysis and interpretation of the study results, text writing, statistical analysis; M.V. Vishnyakova Jr., analysis of the study results, statistical analysis, text writing; M.V. Vishnyakova and O.M. Drapkina, the study concept and design, text editing; A.N. Kaburova, data collection and management, analysis and interpretation of the study results, text editing. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10–3 Petroverigskiy per., Moscow, 101990, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка профиля микроРНК в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов рака шейки матки

Максимов А.Ю.¹ • Тимошкова М.Ю.¹ • Вереникина Е.В.¹ • Лукбанова Е.А.¹ • Кечерюкова М.М.²

Обоснование. Для прогноза развития рецидивов рака шейки матки (РШМ) мы выбрали 3 онкоассоциированных микроРНК: микроРНК-20а, -21, гиперэкспрессия которых приводит к развитию опухолей, и -23b, выполняющую роль онкосупрессора.

Цель – оценка профиля микроРНК в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов РШМ у пациенток, ранее получавших лечение.

Материал и методы. В ходе исследования информативности экспрессии микроРНК были обследованы 145 пациенток с диагнозом РШМ на стадиях T1a1–T2a1N0M0, которых наблюдали в течение 2 лет после проведенного лечения. При этом анализировали уровень экспрессии микроРНК-20а, -21 и -23b в опухолевых операционных образцах ткани.

Результаты. Установлена вероятность рецидивов, которая в первый год наблюдения после операции снизилась с 1,0 до 0,92, а за 2 года – до 0,84. Исходный уровень экспрессии микроРНК-20а и -21 в эпителии шейки матки

у пациенток с рецидивами РШМ был выше на 44 и 47% соответственно, а микроРНК-23b – ниже на 46% по сравнению с безрецидивным течением заболевания. При начальном уровне экспрессии микроРНК-20а и -21, равном 1,08 и 1,18 соответственно, шансы повышения риска развития рецидива РШМ в первые 2 года после операции возрастали в 10,15 и 7,62 раза соответственно. Установлено, что при уровне экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии, равном 1,08, риск будет составлять 23%, а при значении 1,4 – 79,7%. При уровне экспрессии микроРНК-21, составляющем 1,18, риск развития рецидива РШМ равен 15%, при значении 1,4 – 55,5%, при значении 1,7 – 94,6%. Метод логит-регрессии позволил определить, что риск развития рецидивов резко повышается при понижении экспрессии микроРНК-23b.

Заключение. В результате проведенного нами исследования были отмечены более высокие уровни экспрессии микроРНК-20а и -21 и более низкий уровень экспрессии микроРНК-23b у больных с рецидивами РШМ по сравнению

с пациентками с благоприятным течением заболевания. Анализ экспрессионного статуса микроРНК-20а, -21, -23b после поставленного диагноза РШМ позволяет прогнозировать риски возникновения рецидивов в течение 2 лет с момента проведенной операции по удалению злокачественного новообразования.

Ключевые слова: микроРНК-20а, микроРНК-21, микроРНК-23b, экспрессия, рак шейки матки, рецидив

Для цитирования: Максимов АЮ, Тимошкова МЮ, Вереникина ЕВ, Лукбанова ЕА, Кечерюкова ММ. Оценка профиля микроРНК в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов рака шейки матки. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):333–40. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054.

Поступила 30.09.2020; принята к публикации 17.10.2020; опубликована онлайн 30.10.2020

Введение

Сегодня рак шейки матки (РШМ) представляет собой одно из самых распространенных злокачественных новообразований, занимая 5-е место в общей структуре онкопатологий. В 2018 г. в мире было зарегистрировано 569 847 случаев РШМ (3,2% от числа всех злокачественных новообразований), умерли 311 365 человек (3,2% от числа всех смертей от злокачественных новообразований) [1]. В России заболеваемость РШМ в последние годы неуклонно растет. В структуре смертности женского населения страны он занимает 10-е место (4,8%) [2].

Для РШМ характерен длительный период развития, составляющий 10–15 лет от момента

обнаружения предшествующих цервикальных интраэпителиальных неоплазий 1-й степени (CIN I) до выявления злокачественного новообразования [3]. Такая длительность развития патологического процесса во многих случаях способствует предотвращению появления РШМ благодаря своевременному применению диагностических приемов и профилактических мероприятий. Выявление данного заболевания в преклинической фазе позволяет относительно быстро и эффективно излечивать больных более щадящими методами, а также существенно снизить количество случаев инвалидизации и смерти больных [3].



В настоящее время проходят испытания диагностические методы, основанные на определении молекулярных маркеров (антиген MN, Msm5, Cdc6, P16INK4A), связанном с использованием жидкостной цитологии [4]. Вероятно, такие методы могут найти практическое применение при уточняющей цитологической диагностике уже выявленных больных.

Диагностическими маркерами могут выступать микроРНК, которые относятся к некодирующим РНК и участвуют в регуляции таких процессов в клетке, как дифференцировка, рост и апоптоз [5]. Исследование отдельных микроРНК в качестве регуляторов экспрессии генов, задействованных в механизмах онкогенеза, может представлять большую диагностическую ценность и, как следствие, терапевтическую значимость. Если сравнивать микроРНК и протеины с точки зрения их диагностической ценности, то первые обладают намного более высокой степенью чувствительности, достигаемой благодаря qRT-ПЦР [6–8]. Помимо этого, микроРНК характеризуются повышенной устойчивостью в биологических жидкостях по сравнению с матричной РНК: они оказываются неподверженными действию рибонуклеаз в жидкостях организма, что возможно благодаря их транспортным формам, представленным экзосомами и липосомами [9, 10].

В здоровой и онкотрансформированной клетке профили микроРНК зачастую различны [5, 11]. При этом далеко не все профили микроРНК для ткани либо клетки неповторимы. При этом наиболее выигрышным можно назвать исследование микроРНК, специфичных не для конкретной ткани, а для определенной патологии. Большая ценность таких биомаркеров, как микроРНК, заключается в их способности быть предикторами патологий задолго до обнаружения первых симптомов. Наиболее значимо эта особенность проявляется в области онкологии, когда жизненно важно начать профилактику и лечение онкопатологии как можно раньше [11]. На основании данных литературы нами были выбраны три онкоассоциированных микроРНК: микроРНК-20а, -21 и -23b [12, 13].

Целью настоящей работы стала оценка уровня экспрессии микроРНК-20а, -21 и -23b в цервикальном эпителии для прогнозирования развития рецидивов РШМ у пациенток, ранее получавших лечение.

Максимов Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>.

Тел.: +7 (863) 200 10 00; +7 (863) 300 02 00. E-mail: onko-sekretar@mail.ru

Тимошкова Мария Юрьевна – врач-онколог, мл. науч. сотр. испытательного лабораторного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>. Тел.: +7 (960) 489 80 80. E-mail: m-timoshkova@yandex.ru

Вереникина Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, заведующая отделением онкогинекологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>. Тел.: +7 (863) 300 02 00, доб. 380. E-mail: ekat.veren@yandex.ru

Лукбанова Екатерина Алексеевна – врач-биолог, науч. сотр. испытательного лабораторного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199> ✉ 346783, Ростовская область, г. Азов, ул. Азовская, 163, Российская Федерация. Тел.: +7 (928) 191 45 99. E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Кечерюкова Мадина Мажитовна – аспирант²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>. Тел.: +7 (928) 606 37 63. E-mail: adele09161@mail.ru

Материал и методы

Общая характеристика клинического исследования

Базой для проведения исследования было отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В ходе исследования информативности экспрессии микроРНК были обследованы 145 пациенток с диагнозом РШМ на стадиях T1a1–T2a1N0M0. Больных наблюдали в течение 2 лет после проведенного комплексного лечения по поводу РШМ. Для диагностики заболевания применяли клинические, цитологические методы, включающие жидкостную цитологию, а также гистологические методы, методы визуальной диагностики, генетические методы по определению экспрессии микроРНК (микроРНК-20а, микроРНК-21, микроРНК-23b).

Оценка экспрессии микроРНК

В своей работе мы анализировали уровень экспрессии микроРНК-20а, микроРНК-21, микроРНК-23b в цервикальном эпителии опухолевых операционных образцов ткани. Биоматериал отбирали во время операции и замораживали для дальнейшего хранения при температуре -70 °С. Тотальную микроРНК выделяли с помощью набора реагентов PureLink RNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколу от производителя. Проверку качества выделенной РНК проводили с использованием гель-электрофореза в 1,8% агарозном геле. Библиотеку комплементарной ДНК получали с помощью реакции обратной транскрипции с использованием набора ImProm-II Reverse Transcriptase (Promega). Транскрипционный уровень микроРНК определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе DTrime («ДНК-технология», Россия) в 25 мкл ПЦР-смеси с красителем EvaGreen DYE (Biotium) и соответствующими праймерами TaqMan (Applied Biosystems): hsa-miR-20a, hsa-miR-21, hsa-miR-23b. Референсными локусами служили микроРНК U6 snRNA (Applied Biosystems). Для проведения ПЦР в реальном времени использовали термоциклер Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США) и специализированное программное обеспечение Bio-Rad CFX Manager v2.1. Относительный уровень экспрессии микроРНК в опухолевом образце был нормализован к условно здоровой ткани методом ddCt [14]. Уровень экспрессии микроРНК (RE) был рассчитан по методу M.W. Pfaffl [15].

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация



Статистический анализ результатов

При статистическом анализе использовали методы описательной статистики. Были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные ошибки среднего (m), медианы (Me), стандартные отклонения (SD), коэффициенты вариации (CV , %). Для сравнения уровней экспрессии микроРНК в двух группах применяли критерий Манна – Уитни. При проверке гипотез нулевые гипотезы отвергали при уровне значимости (p) менее 0,05. При сравнении частот встречаемости показателей в группах использовали критерий хи-квадрат. Анализ безрецидивной выживаемости проводили с помощью построения кривых Каплана – Мейера и регрессионной модели Кокса. При сравнении уровня экспрессии микроРНК-20а, -21 и -23b у больных с рецидивами и без них с целью исключения ложноотрицательных результатов корректировали уровень значимости (p) контролем над ожидаемой долей ложных отклонений (англ. false discovery rate, FDR) с поправкой Бенджамини – Хохберга. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

Результаты

В ходе нашего исследования, длившегося 2 года, было отмечено незначительное количество рецидивов у больных с диагнозом РШМ, а именно 9,7% (14 из 145 случаев). Более половины обнаруженных рецидивов развивались в сроки от 8 до 14 месяцев. Первые рецидивы у пациенток отмечались через 4 месяца после операции (табл. 1).

При оценке безрецидивной выживаемости больных РШМ с применением метода Каплана – Мейера нами установлена вероятность отсутствия рецидивов, которая в первый год наблюдения после операции снизилась с 1,0 до 0,92, а за 2 года – до 0,84 (рис. 1).

У всех больных РШМ, включенных в исследование, ретроспективно проводили оценку начального уровня экспрессии микроРНК-20а. В результате было установлено, что исходный уровень экспрессии микроРНК-20а в эпителии шейки матки у пациенток с диагнозом РШМ, у которых в дальнейшем наблюдали развитие рецидива ($1,14 \pm 0,08$), был выше на 44% ($p=0,001$) по сравнению с пациентками с безрецидивным течением заболевания ($0,79 \pm 0,06$). При этом отметим, что гиперэкспрессия микроРНК-20а в цервикальном эпителии у больных с рецидивами РШМ отмечалась в 100% случаев, что по частоте встречаемости было значимо ($p=0,019$) выше, чем при благоприятном течении заболевания (71%) (табл. 2).

Таблица 1. Распределение больных раком шейки матки на стадиях T1a1–T2a1N0M0 с рецидивами после операции в зависимости от сроков их появления

Сроки наблюдения, мес.	Количество пациенток, абс. (%)
4–6	1 (7,1)
6–8	2 (14,4)
8–10	4 (28,6)
10–12	3 (21,4)
12–14	3 (21,4)
14–16	1 (7,1)

Мы установили, что при достижении уровня экспрессии микроРНК-20а выше 1,08 с диагностической чувствительностью 84,6% и специфичностью 91,7% вероятность развития рецидивов РШМ резко повышалась. Так, при начальном уровне экспрессии микроРНК-20а, равном 1,08, шансы повышения риска развития рецидива РШМ в первые 2 года после операции возрастали в 10,15 раза.

Используя метод логистической регрессии, установили зависимость между начальным уровнем экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии и риском развития рецидива РШМ в ближайшие 2 года после операции (рис. 2).

Нами была установлена зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии (x) и риском развития рецидива РШМ в ближайшие 2 года после операции (y), описываемая в виде математического выражения: $y = \exp(-9,9 + 8,05 \times x) / (1 + \exp(-9,9 + 8,05 \times x))$, которое может быть использовано для прогнозирования рисков развития рецидивов РШМ на

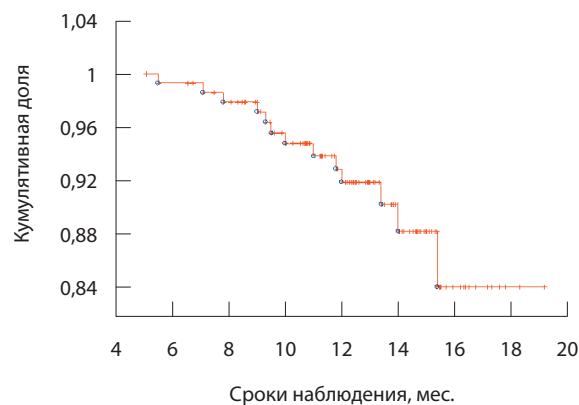


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки (кривая Каплана – Мейера)

**Таблица 2.** Уровень экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии у больных раком шейки матки в зависимости от прогрессирования заболевания

Группа	RE микроРНК-20а, M ± m	Медиана	SD	CV, %	Значение <i>p</i>	Значение <i>p</i> _{кор.} по FDR
Больные РШМ с рецидивами (n = 14)	1,14 ± 0,08	1,15	0,30	26,3	0,001	0,02
Больные РШМ без рецидивов (n = 131)	0,79 ± 0,06	0,80	0,68	86,1		

FDR – false discovery rate (ожидаемая доля ложных отклонений), *p*_{кор.} – скорректированный уровень значимости, RE – уровень экспрессии, РШМ – рак шейки маткиСтатистическую значимость *p* оценивали по критерию Манна – Уитни между группами, коррекцию *p* проводили с помощью поправки Бенджамини – Хохберга по контролю FDR**Таблица 3.** Уровень экспрессии микроРНК-21 в цервикальном эпителии у больных раком шейки матки в зависимости от прогрессирования заболевания

Группа	RE микроРНК-21, M ± m	Медиана	SD	CV, %	Значение <i>p</i>	Значение <i>p</i> _{кор.} по FDR
Больные РШМ с рецидивами (n = 14)	1,32 ± 0,07	1,40	0,26	19,7	0,004	0,02
Больные РШМ без рецидивов (n = 131)	0,90 ± 0,05	0,93	0,57	63,3		

FDR – false discovery rate (ожидаемая доля ложных отклонений), *p*_{кор.} – скорректированный уровень значимости, RE – уровень экспрессии, РШМ – рак шейки маткиСтатистическую значимость *p* оценивали по критерию Манна – Уитни между группами, коррекцию *p* проводили с помощью поправки Бенджамини – Хохберга по контролю FDR

основании данных по уровню экспрессии микроРНК-20а в эпителии шейки матки. К примеру, при уровне экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии, равном 1,08, риск будет составлять 23%, а при значении 1,4 – 79,7%.

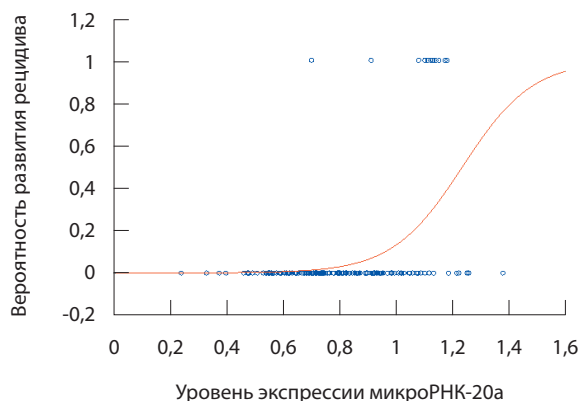
Мы также определяли исходный уровень экспрессии микроРНК-21 в цервикальном эпителии, который у больных с возникшими в дальнейшем рецидивами РШМ (1,32 ± 0,07) был выше на 47% (*p* = 0,004) по сравнению с пациентками, у которых рецидивов не наблюдалось (0,90 ± 0,05). При этом гиперэкспрессия микроРНК-21 в эпителии

шейки матки отмечалась у большинства больных независимо от развития рецидивов РШМ: у 85,7% пациенток с рецидивами РШМ и 79,4% пациенток с благоприятным течением заболевания (табл. 3).

Высокий риск возникновения рецидивов можно ожидать при достижении уровня экспрессии микроРНК-21 выше 1,18 с диагностической чувствительностью 91,2% и специфичностью 87,9%. При этом шансы развития рецидивов РШМ в первые 2 года после операции возрастали в 7,62 раза при начальном уровне экспрессии микроРНК-21, равном 1,18.

Благодаря использованию метода логит-регрессии была смоделирована зависимость между исходным уровнем экспрессии микроРНК-21 в эпителии шейки матки и риском развития рецидива РШМ в течение 2 лет после операции (рис. 3).

Зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-21 в цервикальном эпителии (*x*) и риском возникновения рецидива РШМ в ближайшие 2 года после операции (*y*) выражается математическим уравнением: $y = \exp(-12,1 + 8,8 \times x) / (1 + \exp(-12,1 + 8,8 \times x))$. Исходя из данной зависимости, следует, что при уровне экспрессии микроРНК-21, составляющем 1,18, риск развития рецидива РШМ равен 15%, при значении 1,4 – 55,5%, при значении 1,7 – 94,6%.

**Рис. 2.** Кривая логит-регрессии связи вероятности развития рецидива у больных раком шейки матки и уровня экспрессии микроРНК-20а в цервикальном эпителии

**Таблица 4.** Уровень экспрессии микроРНК-23b в цервикальном эпителии у больных раком шейки матки в зависимости от прогрессирования заболевания

Группа	RE микроРНК-23b, $M \pm m$	Медиана	SD	CV, %	Значение p	Значение $p_{кор.}$ по FDR
Больные РШМ с рецидивами ($n = 14$)	$-1,27 \pm 0,16$	-1,32	0,59	46,5	0,009	0,03
Больные РШМ без рецидивов ($n = 131$)	$-0,87 \pm 0,11$	-0,86	1,25	143,7		

FDR – false discovery rate (ожидаемая доля ложных отклонений), $p_{кор.}$ – скорректированный уровень значимости, RE – уровень экспрессии, РШМ – рак шейки маткиСтатистическую значимость p оценивали по критерию Манна – Уитни между группами, коррекцию p проводили с помощью поправки Бенджамини – Хохберга по контролю FDR**Таблица 5.** Оценка влияния экспрессии микроРНК-20a, -21, -23b на выживаемость больных раком шейки матки, свободную от рецидивов (метод регрессионного анализа Кокса)

Уровень экспрессии	Бета-стандартизированный показатель	Статистика Вальда	Значение p	Отношение шансов
МикроРНК-20a	5,04	5,84	0,015	15,4
МикроРНК-21	8,09	13,05	0,0003	32,7
МикроРНК-23b	-1,98	8,63	0,003	0,138

Начальный уровень экспрессии микроРНК-23b в цервикальном эпителии у больных с рецидивами РШМ ($-1,27 \pm 0,16$) был ниже на 46% ($p = 0,009$) по сравнению с таковым у пациенток с благоприятным течением болезни ($-0,87 \pm 0,11$). У всех (100%) больных с рецидивами РШМ отмечена гипокспрессия микроРНК-23b в эпителиальной ткани, что превышало ($p = 0,03$) частоту ее встречаемости при безрецидивном течении заболевания (74,8%) (табл. 4).

Высокий риск развития рецидива РШМ может быть спрогнозирован при уровне экспрессии микроРНК-23b ниже $-1,16$ с диагностической

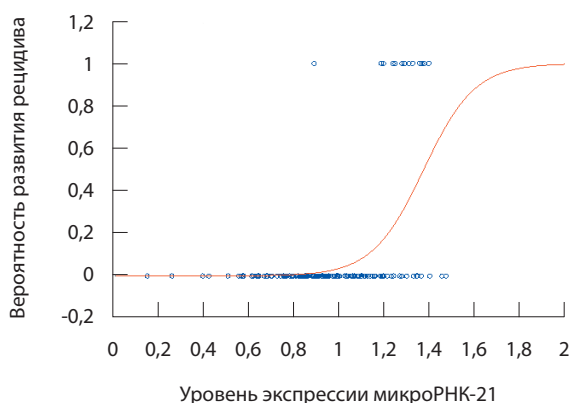
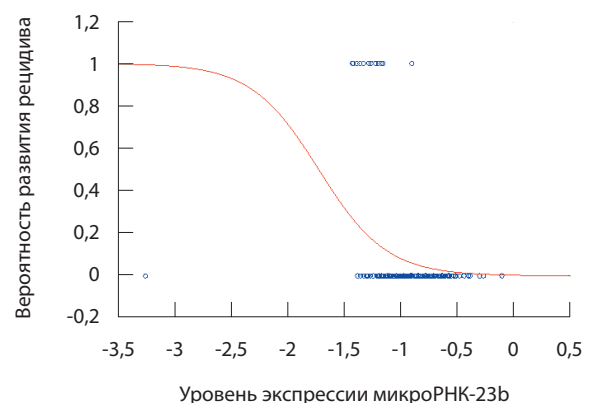
чувствительностью 90,3% и специфичностью 85,6%. По достижении начального уровня экспрессии микроРНК-23b, равного $-1,16$, шансы риска развития рецидива РШМ в первые 2 года после операции возрастали в 6,41 раза.

Кривая логит-регрессии отражала обратную зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-23b в цервикальном эпителии и вероятностью развития рецидива у больных РШМ (рис. 4).

Зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-23b в эпителии шейки матки (x) и риском развития рецидива РШМ в течение 2 лет после операции (y) описывается следующим математическим выражением: $y = \exp(-5,75 - 3,3 \times x) / (1 + \exp(-5,75 - 3,3 \times x))$, согласно которому при экспрессии микроРНК-23b, равной $-1,16$, риск развития рецидива РШМ составляет 12,8%, при значении $-2,0$ – 70%, при значении $-2,5$ – 92,4%.

Применяя метод регрессионного анализа Кокса, выявили зависимость между экспрессионным статусом микроРНК-20a, -21, -23b и выживаемостью больных РШМ, свободной от рецидивов (табл. 5).

Таким образом, мы проследили зависимость между уровнем экспрессии микроРНК-20a, -21,

**Рис. 3.** Кривая логит-регрессии связи вероятности развития рецидива у больных раком шейки матки и уровня экспрессии микроРНК-21 в цервикальном эпителии**Рис. 4.** Кривая логит-регрессии связи вероятности развития рецидива у больных раком шейки матки и уровня экспрессии микроРНК-23b в цервикальном эпителии



-23b и риском развития рецидива у больных РШМ.

Обсуждение

В настоящее время все больше исследований посвящается оценке значимости микроРНК в качестве онкомаркеров. Известно, что микроРНК-20a представляет собой регуляторную единицу в пролиферации и инвазии злокачественных клеток при раке легких человека [16], гепатоцеллюлярной карциноме [17], раке яичника OVCAR3 [18]. Кроме того, в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что гиперэкспрессия микроРНК-20a приводит к усилению миграции опухолевых клеток РШМ человека линий HeLa и C-33A, а следовательно, способствует развитию опухоли [19]. Данные, полученные в проведенном исследовании, вполне согласуются с общеизвестными представлениями о роли микроРНК-20a, а также дополняют их. Мы выяснили, что исходный уровень экспрессии микроРНК-20a в цервикальном эпителии был на 44% выше у больных РШМ с отмеченными в течение 2 лет после лечения рецидивами по сравнению с пациентками с благоприятным течением болезни. При этом риск развития рецидива РШМ резко (в 10,15 раза) повышался при достижении уровня экспрессии микроРНК-20a более 1,08 с диагностической чувствительностью 84,6% и специфичностью 91,7%.

МикроРНК-21 представляет собой онкоген, влияющий на функциональную активность опухолевых клеток при раке молочной железы [20], простаты [21], поджелудочной железы [22]. В ряде исследований было показано, что гиперэкспрессия микроРНК-21 приводила к усилению пролиферации опухолевых клеток РШМ линии PDCD4 и снижению их чувствительности к апоптозу [23]. В другой работе также была показана роль данного онкомаркера в качестве регулятора пролиферации, апоптоза и миграции HPV16-позитивных плоскоклеточных клеток шейки матки [24]. В нашей работе определена роль микроРНК-21 в качестве предиктора развития рецидивов РШМ: исходный уровень его экспрессии в цервикальном эпителии больных РШМ с последующим прогрессированием заболевания был на 47% выше по сравнению с пациентками с безрецидивным течением болезни. При повышенном уровне экспрессии микроРНК-21, так же как и микроРНК-20a, можно с диагностической чувствительностью 91,2% и специфичностью 87,9% прогнозировать высокие шансы развития рецидивов.

МикроРНК-23b, в отличие от вышеописанных микроРНК-20a и -21, является опухолевым

супрессором, ингибируя посредством влияния на гены-мишени *SRC* и *AKT1* клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию, а также индуцируя остановку клеточного цикла в стадии G0/G1 [25]. Наши данные согласуются с представлением других исследователей о роли этого онкомаркера. Исходный уровень экспрессии микроРНК-23b в цервикальном эпителии у больных с развивающимися рецидивами РШМ был на 46% ниже по сравнению с пациентками с благоприятным течением болезни. Высокий риск развития рецидивов РШМ можно с диагностической чувствительностью 90,3% и специфичностью 85,6% прогнозировать при достижении нижнего порога экспрессии микроРНК-23b, равного 1,16.

Таким образом, анализ полученных данных позволил установить связь между уровнем экспрессии таких онкомаркеров, как микроРНК-20a, -21, -23b, и риском развития рецидивов РШМ, что может служить важным диагностическим инструментом, который наряду с усовершенствованными терапевтическими методиками позволит увеличить продолжительность жизни пациенток с диагнозом РШМ.

Заключение

В результате проведенного исследования отмечены более высокие уровни экспрессии микроРНК-20a и -21 и более низкий уровень экспрессии микроРНК-23b у больных с рецидивами РШМ по сравнению с пациентками, у которых в течение 2 лет наблюдения рецидивы не были обнаружены.

Вероятность благоприятного безрецидивного течения заболевания в первый год наблюдения после операции снизилась с 1,0 до 0,92, а за 2 года – до 0,84 (метод Каплана – Мейера).

Риск возникновения рецидивов, оцененный методом логит-регрессии, резко увеличивается при повышении экспрессии микроРНК-20a, -21 и понижении экспрессии микроРНК-23b. При этом влияние повышения экспрессии онкогенных микроРНК-20a и микроРНК-21 на риск развития рецидивов было более выраженным по сравнению со снижением экспрессии антиопухолевой микроРНК-23b.

Таким образом, анализ экспрессионного статуса микроРНК-20a, -21, -23b после положительного заключения жидкостного цитологического исследования о РШМ позволяет не только уточнить и подтвердить поставленный диагноз, но и прогнозировать повышение риска возникновения рецидивов в течение 2 лет после операции по удалению злокачественного новообразования. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания «Разработка и применение новых методов клеточных технологий для иммунотерапии опухолей».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной работой.

Участие авторов

А.Ю. Максимов – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Ю. Тимошкова – проведение молекулярно-генетических исследований, написание текста; Е.В. Вереникина – обеспечение посещения пациентов, предоставления письменного информированного согласия, проведение клинического обследования пациентов,

редактирование текста; Е.А. Лукбанова – сбор образцов, концепция и дизайн статьи, написание текста; М.М. Кечерюкова – анализ результатов клинического обследования пациентов, статистический анализ данных, медико-генетическое консультирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages [Internet]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population.
- Чимитдоржиева ТН, Писарева ЛФ, Ляхова НП. Рак шейки матки: заболеваемость и смертность (литературный обзор). Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(4):85–91. [Chimitdorzhieva TN, Pisareva LF, Lyakhova NP. [Cervical cancer: incidence and mortality (review)]. The Siberian Scientific Medical Journal. 2017;37(4):85–91. Russian.]
- Голева ОП, Тасова ЗБ, Прудникова ОН, Леонов ОВ, Ширинская НВ. О проблеме своевременности выявления злокачественных новообразований шейки матки в Омской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2016;60(6):298–302. doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-6-298-302. [Goleva OP, Tasova ZB, Prudnikova ON, Leonov OV, Shirinskaya NV. [About problem of timeliness of detection of cervix malignant neoplasms in population of Omsk region]. Health Care of the Russian Federation. 2016;60(6):298–302. Russian. doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-6-298-302.]
- Марочко КВ. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(2):51–5. [Marochko KV. [The sensitivity of distinct techniques for identification of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer]. Fundamental and Clinical Medicine. 2016;1(2): 51–5. Russian.]
- Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. Int J Mol Sci. 2019;20(24):6249. doi: 10.3390/ijms20246249.
- Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). Methods. 2010;50(4): 298–301. doi: 10.1016/j.jymeth.2010.01.032.
- Кипкеева ФМ, Музаффарова ТА, Никулин МП, Апанович ПВ, Нариманов МН, Малихова ОА, Кушлинский НЕ, Стилиди ИС, Карпукхин АВ. Группа микроРНК в качестве кандидатов в прогностические биомаркеры метастазирования рака желудка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;169(1):84–7. [Kipkeeva FM, Muzaffarova TA, Apanovich PV, Karpukhin AV, Nikulin MP, Narimanov MN, Malikhova OA, Kushlinskii NE, Stilidi IS. A group of miRNA as candidates for prognostic biomarkers of gastric cancer metastasis. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020;169(1):77–80.]
- Solayman MH, Langaee T, Patel A, El-Wakeel L, El-Hamamsy M, Badary O, Johnson JA. Identification of Suitable Endogenous Normalizers for qRT-PCR Analysis of Plasma microRNA Expression in Essential Hypertension. Mol Biotechnol. 2016;58(3):179–87. doi: 10.1007/s12033-015-9912-z.
- Малек АВ, Берштейн ЛМ, Филатов МВ, Беляев АМ. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. Вопросы онкологии. 2014;60(4):430–7. [Malek AV, Berstein LM, Filatov MV, Belyaev AM. [Exosomal intercellular communications system and its role in the process of metastatic dissemination]. Problems in Oncology. 2014;60(4):430–7. Russian.]
- Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. PLoS One. 2012;7(7):e41561. doi: 10.1371/journal.pone.0041561.
- Yuan H, Mischoulon D, Fava M, Otto MW. Circulating microRNAs as biomarkers for depression: Many candidates, few finalists. J Affect Disord. 2018;233:68–78. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.058.
- Hasanzadeh M, Movahedi M, Rejali M, Maleki F, Moetamani-Ahmadi M, Seifi S, Hosseini Z, Khazaei M, Amerizadeh F, Ferns GA, Rezayi M, Avan A. The potential prognostic and therapeutic application of tissue and circulating microRNAs in cervical cancer. J Cell Physiol. 2019;234(2):1289–94. doi: 10.1002/jcp.27160.
- Yeung CL, Tsang TY, Yau PL, Kwok TT. Human papillomavirus type 16 E6 suppresses microRNA-23b expression in human cervical cancer cells through DNA methylation of the host gene C9orf3. Oncotarget. 2017;8(7):12158–73. doi: 10.18632/oncotarget.14555.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} Method. Methods. 2001;25(4):402–8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. Nucleic Acids Res. 2001;29(9):e45. doi: 10.1093/nar/29.9.e45.
- Fang QY, Deng QF, Luo J, Zhou CC. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(5):2548–56. doi: 10.26355/eur-rev_202003_20522.
- Karimkhanloo H, Mohammadi-Yeganeh S, Ahmadi Z, Paryan M. Bioinformatics prediction and experimental validation of microRNA-20a targeting Cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. 2017;39(4):1010428317698361. doi: 10.1177/1010428317698361.
- Zhu T, Gao W, Chen X, Zhang Y, Wu M, Zhang P, Wang S. A Pilot Study of Circulating MicroRNA-125b as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Epithelial Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(1):3–10. doi: 10.1097/IGC.0000000000000846.
- Kang HW, Wang F, Wei Q, Zhao YF, Liu M, Li X, Tang H. miR-20a promotes migration and invasion by regulating TNKS2 in human cervical cancer cells. FEBS Lett. 2012;586(6):897–904. doi: 10.1016/j.febslet.2012.02.020.
- Liu AN, Qu HJ, Gong WJ, Xiang JY, Yang MM, Zhang W. LncRNA AWWPPH and miRNA-21 regulates cancer cell proliferation and chemosensitivity in triple-negative breast cancer by interacting with each other. J Cell Biochem. 2019;120(9):14860–6. doi: 10.1002/jcb.28747.
- Zedan AH, Blavnsfeldt SG, Hansen TF, Nielsen BS, Marcussen N, Pleckaitis M, Osther PJS, Sørensen FB. Heterogeneity of miRNA expression in localized prostate cancer with clinicopathological correlations. PLoS One. 2017;12(6):e0179113. doi: 10.1371/journal.pone.0179113.



22. Qu K, Zhang X, Lin T, Liu T, Wang Z, Liu S, Zhou L, Wei J, Chang H, Li K, Wang Z, Liu C, Wu Z. Circulating miRNA-21-5p as a diagnostic biomarker for pancreatic cancer: evidence from comprehensive miRNA expression profiling analysis and clinical validation. *Sci Rep*. 2017;7(1):1692. doi: 10.1038/s41598-017-01904-z.

23. Ajuyah P, Hill M, Ahadi A, Lu J, Hutvagner G, Tran N. MicroRNA (miRNA)-to-miRNA Regulation of Programmed Cell Death 4 (PDCD4). *Mol Cell Biol*. 2019;39(18):e00086-19. doi: 10.1128/MCB.00086-19.

24. Chopjitt P, Pientong C, Bumrungrat S, Kongyingoes B, Ekalaksananan T. Activities of E6 Protein of Human Papillomavirus 16 Asian Variant on miR-21 Up-regulation and Expression of Human Immune Response Genes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3961–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.9.3961.

25. Zhou W, Xu J, Wang C, Shi D, Yan Q. miR-23b-3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells. *J Cell Biochem*. 2019;120(12):19635–46. doi: 10.1002/jcb.29270.

Evaluation of microRNA profile in cervical epithelium for predicting cervical cancer recurrence

A.Yu. Maksimov¹ • M.Yu. Timoshkova¹ • E.V. Verenikina¹ • E.A. Lukbanova¹ • M.M. Kecheryukova²

Background: To predict the development and recurrence of cervical cancer (CC), we selected three oncoassociated miRNAs: miRNA-20a, -21, whose overexpression leads to the development of tumors, and -23b, which acts as an oncosuppressor.

Aim: To evaluate the microRNA profile in the cervical epithelium for predicting CC recurrence in patients who underwent early treatment.

Materials and methods: In the study of the informativeness of expression included 145 patients with T1a1-T2a1N0M0 CC who were followed up for 2 years after treatment. Expression of microRNA-20a, -21 and -23b was analyzed in tumor tissue samples.

Results: The risk of recurrence decreased from 1.0 to 0.92 after 1 year of the follow-up, and to 0.84 after 2 years. The initial expression of microRNA-20a and -21 in the cervical epithelium in patients with recurrent CC was 44% and 47% higher, respectively, than in patients without recurrence, while microRNA-23b expression was 46% lower. When initial levels of microRNA-20a and -21 expressions were 1.08 and 1.18, respectively, the risk of CC recurrence during the first two years after the surgery increased by 10.15 and 7.62 times, respectively. MicroRNA-20a expression in cervical epithelium equal to 1.08 was associated with 23% risk, and equal to 1.4 – with 79.7% risk.

MicroRNA-21 expression equal to 1.18 was associated with 15% risk of CC recurrence; equal to 1.4 – with 55.5% risk; equal to 1.7 – 94.6%. Logistic regression showed that recurrence risks increased sharply when microRNA-23b expression declined.

Conclusion: We registered higher levels of microRNA-20a and -21 expressions and lower microRNA-23b expression in patients with recurrent CC, compared to favorable course of the disease. An analysis of the expression profiles of microRNA-20a, -21 and -23b after CC diagnosis allow prognosis of recurrence risks within 2 years after the tumor removal surgery.

Key words: microRNA-20a, microRNA-21, microRNA-23b, expression, cervical cancer, recurrence

For citation: Maksimov AYu, Timoshkova MYu, Verenikina EV, Lukbanova EA, Kecheryukova MM. Evaluation of microRNA profile in cervical epithelium for predicting cervical cancer recurrence. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):333–40. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-054.

Received 30 September 2020; accepted 17 October 2020; published online 30 October 2020

Funding

The study was carried out as a part of the state assignment “Development and application of new methods of cell technologies for immunotherapy of tumors”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.Yu. Maksimov, the study concept and design, approval of the final version of the manuscript; M.Yu. Timoshkova, molecular genetic testing, text writing; E.V. Verenikina, arrangement of written informed consent, patient management, text editing; E.A. Lukbanova, sample collection, the paper concept and design, text writing; M.M. Kecheryukova, analysis of the results of patient management, statistical analysis, genetic counselling. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved its final version before publication.

Aleksey Yu. Maksimov – MD, PhD, Professor, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>. Tel.: +7 (863) 200 10 00; +7 (863) 300 02 00. E-mail: onko-sekretar@mail.ru

Maria Yu. Timoshkova – MD, Oncologist, Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-0580>. Tel.: +7 (960) 489 80 80. E-mail: m-timoshkova@yandex.ru

Ekaterina V. Verenikina – MD, PhD, Head of Department of Oncogynecology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>. Tel.: +7 (863) 300 02 00, ext. 380. E-mail: ekat.veren@yandex.ru

Ekaterina A. Lukbanova – Biologist, Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199> ✉ 163 Azovskaya ul., Azov, Rostov Region, 346783, Russian Federation. Tel.: +7 (928) 191 45 99. E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Madina M. Kecheryukova – Postgraduate Student²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6131-8560>. Tel.: +7 (928) 606 37 63. E-mail: adele09161@mail.ru

¹National Medical Research Centre for Oncology; 63 14-ya liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

²Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation



Клинические наблюдения

Клинические наблюдения инфаркта миокарда у беременных: роль наследственной тромбофилии

Мравян С.Р.¹ • Коваленко Т.С.¹ • Шугинин И.О.¹ • Будыкина Т.С.¹ • Федорова С.И.²

Мравян Сергей Робертович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-8433>
✉ 127006, г. Москва, ул. Краснопролетарская, 9–88, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: sergeymrav@list.ru

Коваленко Татьяна Станиславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-6727>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: takmoniiag@mail.ru

Шугинин Игорь Олегович – д-р мед. наук, руководитель акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9456-8275>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: takmoniiag@mail.ru

Будыкина Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: budyt@mail.ru

Федорова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, руководитель отдела функциональной диагностики²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-3403>.
Тел.: +7 (499) 681 55 71.

Острый инфаркт миокарда, развившийся во время беременности, представляет собой грозное осложнение с высокой материнской и перинатальной смертностью. По данным литературы, при наследственной тромбофилии чаще выявляются акушерская патология и склонность к венозным тромбозам, тогда как сосуды артериального русла, в том числе коронарные артерии, поражаются редко.

В статье описаны два клинических наблюдения беременных с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом, у которых была выявлена наследственная тромбофилия, связанная с полиморфизмом гена *PAI-1-675*. У обеих пациенток матери перенесли инфаркт миокарда в молодом возрасте, при этом множественные перинатальные потери в анамнезе зарегистрированы только в одном случае. Установлено, что инфаркт миокарда может развиваться с интенсивных головных болей, отражающих системные ангиоспастические реакции.

На основании клинических наблюдений острого инфаркта миокарда у беременных можно заключить, что оценка уровня тропонина вследствие возможности получения ложноотрицательных результатов должна носить динамический характер, а признаки трансмурального повреждения миокарда на электрокардиограмме могут трансформироваться в интрамуральный инфаркт миокарда. При сочетании наследственной тромбофилии и поражения миокарда отмечено развитие

невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности. Причинами поражения коронарного русла у беременных могут быть наследственные тромбофилии, обычно при полиморфизме гена *PAI-1-675*, а также при его сочетании с гетерозиготным состоянием других генов.

Отсутствие перинатальных потерь в анамнезе и венозных эмболий у беременных с инфарктом миокарда не исключает наличия наследственной тромбофилии, а сама пациентка и семья пробанда в обязательном порядке нуждаются в дообследовании для исключения основной патологии. При лечении инфаркта миокарда может не возникнуть необходимости в проведении интракоронарного вмешательства, терапия может заключаться в назначении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, а также антагонистов кальция.

Ключевые слова: беременность, инфаркт миокарда, наследственная тромбофилия, фетоплацентарная недостаточность

Для цитирования: Мравян СР, Коваленко ТС, Шугинин ИО, Будыкина ТС, Федорова СИ. Клинические наблюдения инфаркта миокарда у беременных: роль наследственной тромбофилии. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):341–7. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-059.

Поступила 16.10.2019; доработана 18.11.2019; принята к публикации 16.11.2020; опубликована онлайн 03.12.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) относится к крайне редким заболеваниям у беременных. Среди более чем 43 млн пациенток он выявлен у 3786 (8,7 на 100 тыс. беременных), при этом в 86% случаев ОИМ развивался в дородовом периоде [1]. С 2005 по 2014 г. отмечено увеличение заболеваемости на 18,9% на фоне снижения смертности на 40%. Материнская смертность при ОИМ составляет около 7% [2]. Причины ОИМ у беременных разнообразны, одна из весьма нечастых – наследственная тромбофилия (НТ). Наиболее яркими и характерными проявлениями НТ считаются акушерская патология (синдром потери плода, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды и др.) и венозные тромбозы [3]. Поражение артериального русла, в том числе коронарных артерий, встречается гораздо реже, в связи с чем эта патология не всегда ассоциируется с наследственной склонностью к тромбозам и, следовательно, не

всегда служит поводом к обследованию на НТ в подобных случаях инфаркта миокарда [4].

В статье приводится описание двух клинических наблюдений инфаркта миокарда у беременных, анализируются особенности клинико-анамнестической картины заболевания, подходы к лечению, а также роль различных патогенетических факторов, включая НТ.

Клиническое наблюдение 1

Больная П., 37 лет, повторнобеременная. В анамнезе двое самопроизвольных родов (2006 и 2015 гг.) без осложнений. Заболела остро 13.04.2019, когда отметила интенсивные головные боли, а 14.04.2019 – боли в области шеи и грудной клетки давящего и жгущего характера, невозможность движения в шейном отделе позвоночника. При осмотре по месту жительства: состояние удовлетворительное. Креатинфосфокиназа-MB 38 МЕ/л, тропонин, миоглобин – отрицательные.

На рис. 1 дана электрокардиограмма больной П. от 16.04.2019. При эхокардиографии (ЭхоКГ) от 16.04.2019 выявлены участки гипокинезии миокарда. Фракция выброса левого желудочка составила 48%. К 17.04.2019 болевой синдром был постепенно купирован кеторолаком.

Госпитализирована в ГБУЗ МО МОНИИАГ 18.04.2019 на сроке 33–34 недель беременности. Прослежен следующий семейный анамнез: мать пациентки перенесла острый, по-видимому, интрамуральный инфаркт миокарда в 38 лет. Пациентка и ее дети обследованы на НТ. У матери выявлены гетерозиготные мутации F7 (фибриноген), FGB-455. Отмечена гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1-675). Тропонин Т – положительный, NT-proBNP – 1917 нг/мл (норма 28,5–585 нг/мл). Исследование тромбодинамики: выраженная гиперкоагуляция со спонтанным тромбообразованием. Исследование на волчаночный антикоагулянт с ядом гадюки Рассела – не обнаружен, антитромбин III – активность 100%, гомоцистеин 3,59 мкмоль/л (норма 4,44–13,56 мкмоль/л).

У первого, второго ребенка – гомозиготные мутации PAI-1, у третьего ребенка, кроме того, гомозиготная мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) 677.

Электрокардиограмма больной П. от 18.04.2019 приведена на рис. 2. При ЭхоКГ нарушений общей и сегментарной сократимости не выявлено.

Диагноз: беременность 33–34 недели, головное предлежание. Наследственная тромбофилия. Острый (от 16.04.2019) интрамуральный инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность I функционального класса.

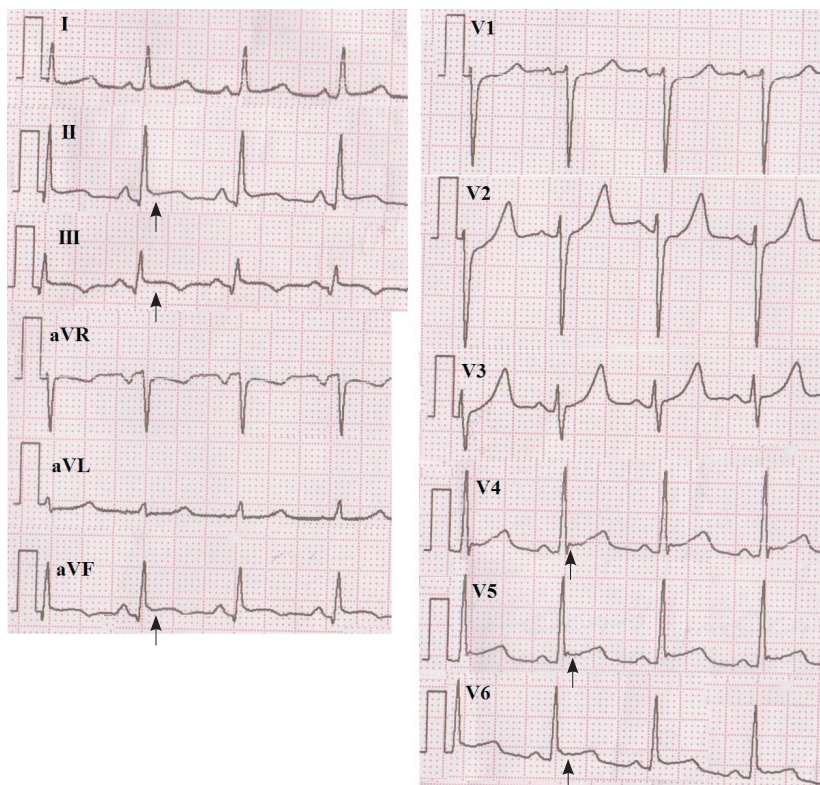


Рис. 1. Электрокардиограмма больной П. от 16.04.2019: синусовый ритм 94 уд/мин, склонность к синусовой тахикардии. Нормальное направление электрической оси сердца. Пограничные значения скорректированного интервала QT. Острое повреждение миокарда в области нижнебоковой стенки левого желудочка в виде монофазного подъема сегмента ST (отмечено стрелками) в отведениях II, III, aVF, V₄₋₆ с реципрокными изменениями в правой группе грудных отведений

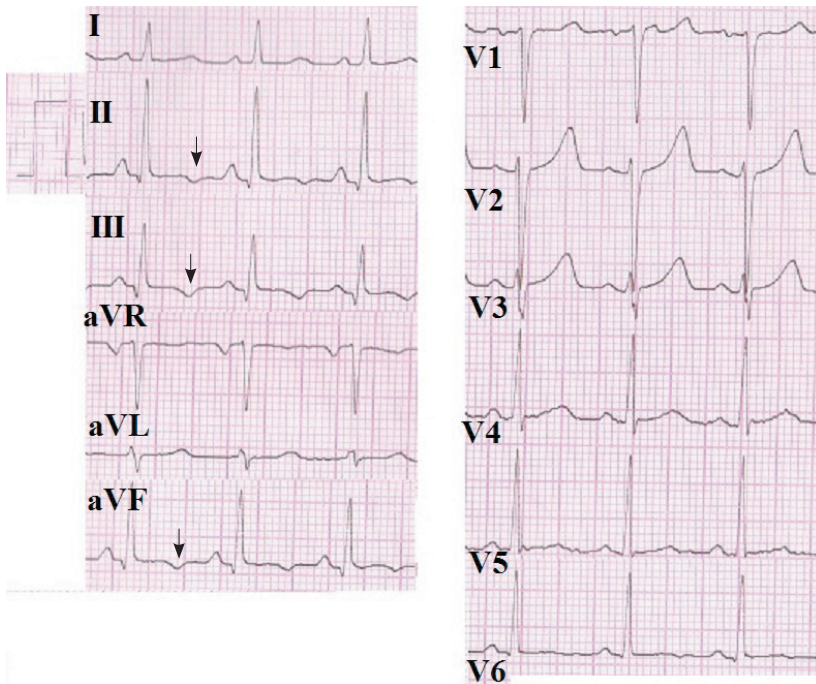


Рис. 2. Электрокардиограмма больной П. от 18.04.2019: синусовый ритм 94 уд/мин, склонность к синусовой тахикардии. Нормальное направление электрической оси сердца. Пограничные значения скорректированного интервала QT. Острая стадия не Q-образующего инфаркта миокарда (2-е сутки). В динамике отмечается обратная эволюция патологических признаков острого интрамурального повреждения миокарда в области нижнебоковой стенки левого желудочка в виде приближения сегмента ST к изолинии и инверсии зубца T в отведениях II, III, aVF (отмечено стрелками). Об интрамуральном характере повреждения миокарда свидетельствуют нормальные параметры зубца Q во II, III, aVF отведениях

Лечение: гепарин 5 тыс. Ед × 2 раза, верапамил 40 мг × 3 раза.

На сроке беременности 38–39 недель проведено абдоминальное родоразрешение под эпидуральной анестезией в плановом порядке. Извлечена живая доношенная девочка с оценкой состояния по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана на 6-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение 2

Больная С., 32 года, повторнородящая. Данная беременность седьмая. Предыдущие беременности в 2006, 2007, 2008, 2010, 2011, 2012 гг. заканчивались на сроке 28–29 недель в связи с антенатальной гибелью плодов. В 2012 г. родоразрешена операцией кесарева сечения.

В 2011 г. через 2 месяца после родов отметила интенсивные давящие боли за грудиной, иррадиирующие под левую лопатку. Диагностирован крупноочаговый инфаркт миокарда. Лечилась стационарно, длительно получала ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Семейный анамнез: мать умерла в возрасте 45 лет от инфаркта миокарда.

Поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ на сроке 27–28 недель беременности. При поступлении: состояние удовлетворительное. Рост 165 см, вес 71 кг. Курит до 1 пачки сигарет в день. Физикально со стороны матери и плода патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании плода отмечен синдром задержки роста I степени.

На рис. 3 дана электрокардиограмма больной С. на сроке 28 недель беременности. При ЭхоКГ-исследовании: глобальная сократимость не нарушена (фракция выброса 64%). Определяется акинез верхушки левого желудочка, апикальной части межжелудочковой перегородки. При обследовании на НТ выявлена гомозиготная мутация гена PAI-1.

Диагноз: беременность 27–28 недель. Головное предлежание. Фетоплацентарная недостаточность. Повышенная резистентность в сосудах фетоплацентарного комплекса. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Наследственная тромбофилия по PAI-1. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая аневризма левого желудочка. Хронический бронхит курильщика.

Пациентка была родоразрешена на сроке 28 недель беременности операцией кесарева сечения в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 1300 г, ростом 39 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 7-й день после операции с рекомендациями приема ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут длительно.

Обсуждение и заключение

Наиболее часто (в 40% случаев) причиной инфаркта миокарда у беременных становится атеросклероз с сопутствующим тромбозом коронарных артерий или без такового [5].

Одним из этиологических факторов ОИМ у беременных (27% всех случаев) может быть спонтанная диссекция интимы коронарных артерий (СДИКА), возникающая в период родов (50%) и послеродовом периоде (34%) [5] и имеющая множественный характер. При СДИКА разрыв *vasa vasorum* с последующим кровоизлиянием в интимальный слой коронарной артерии вызывает ее расслоение и вторичную обструкцию [6]. Причиной СДИКА служит высокий уровень прогестерона во время беременности. Как следствие возникает фрагментация ретикулиновых волокон в сосудистой стенке, уменьшается количество кислых мукополисахаридов, исчезает «складчатость» эластических волокон. Исследователи обращали внимание на более частое поражение левой

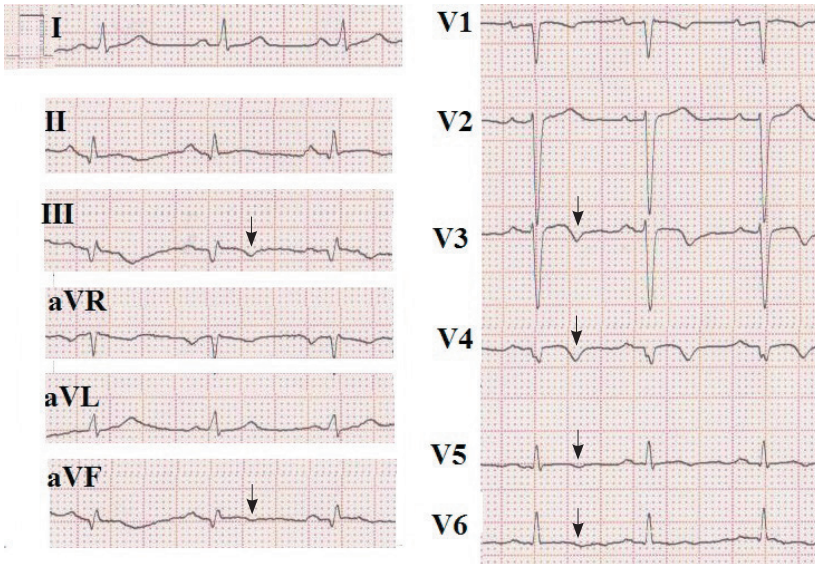


Рис. 3. Электрокардиограмма больной С. Ритм синусовый, правильный. Нормальное направление электрической оси сердца. Определяются признаки обширного постинфарктного кардиосклероза нижней стенки с переходом на верхушку и часть передней стенки левого желудочка в виде регресса зубца rV_{1-4} и появления патологического зубца Q в отведениях III, aVF в сочетании с инверсией зубца T в отведениях II, III, V₃₋₆ (отмечено стрелками)

коронарной артерии при СДИКА у беременных [7]. Гемодинамические различия в кровотоке коронарных артерий характеризуются более равномерным снижением кровотока во время систолы и диастолы в правой коронарной артерии и значительным снижением кровотока во время систолы в системе левой коронарной артерии, что приводит к увеличению напряжения стенки и «сдвигу» эндотелия. Кроме того, вследствие большого количества ветвей левая коронарная артерия во время сердечного цикла подвергается повышенному эффекту «скручивания» [8]. Уровень тропонина в дебюте заболевания может быть нормальным, а болевой приступ – носить рецидивирующий характер [9].

Гораздо реже причиной ОИМ выступает НТ [10]. Наличие НТ у беременных увеличивает риск венозных тромбозов и тромбоэмболической болезни, а также акушерских осложнений, таких как преэклампсия, синдром задержки роста плода, отслойка плаценты и преждевременные роды [11, 12]. Акушерский анамнез в приведенных нами клинических примерах различен. Если у пациентки П. случаев невынашивания беременности в анамнезе не отмечено, у больной С. в анамнезе шесть преждевременных родов в связи с антенатальной гибелью плода, при этом она нигде не была обследована

на предмет НТ. В литературе имеются описания и артериальных тромбозов при НТ у молодых женщин, в том числе во время беременности [13]. Абсолютный риск артериальных тромбозов у беременных составляет 4 случая на 10 тыс. с преобладанием инсультов [14]. В отечественной литературе присутствуют описания ОИМ у беременных с НТ [15], но обследования на ее наличие проводятся не всегда [4]. Наиболее серьезное нарушение – сочетание гетерозиготных мутаций генов фактора Лейдена, протромбина и МТГФР, особенно у женщин и молодых мужчин [16]. Так, риск венозных тромбозов у беременных с генетической мутацией фактора Лейдена составляет 0,2%, протромбина – 0,5%, а при их сочетании – 4,6% [17].

Анализ опубликованных в базе Medline случаев корреляций артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт и заболевания периферических артерий) с генетическими мутациями фактора Лейдена, протромбина и МТГФР выявил слабую взаимосвязь: при мутации фактора Лейдена отношение шансов (ОШ) составило 1,21 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,49), при мутации гена протромбина – 1,32 (95% ДИ 1,03–1,69), при мутации гена МТГФР – 1,20 (95% ДИ 1,02–1,41) [18]. Тем не менее предполагаемый фактор риска считается значимым, если ОШ составляет более единицы.

В описываемых нами наблюдениях тестирование аллелей генов протромбина F2 и фактора Лейдена F5 выявило нормальный генотип. У пациенток П. и С. отмечена гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1-675, кодирующего белок-антагонист тканевого и урокиназного активатора плазминогена, что ассоциировано с повышением риска тромбообразования, преэклампсии, самопроизвольного прерывания беременности, инфаркта миокарда, а также нарушением функции плаценты и семейной предрасположенностью к ишемической болезни сердца. У матери пробанда П., кроме того, обнаружена гомозигота FGB-455 – фактора свертывания крови, кодирующего аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена. У третьего ребенка больной П. также определена гомозиготная мутация гена PAI-1-675 и не встречавшаяся ранее гомозигота МТГФР (MTHFR 677), кодирующая аминокислотную последовательность фермента метаболизма гомоцистеина и связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одновременное выявление нескольких генетических факторов предрасположенности



к тромбофилическим состояниям значительно увеличивает риск развития тромбозов [3].

В настоящее время показано, что полиморфизм гена *PAI-1-675* ассоциирован с невынашиваемостью беременности, в связи с чем скрининг на него должен быть включен в диагностическое обследование таких пациенток [19]. Наличие и уровень активности *PAI-1-675* связаны с неблагоприятными кардиологическими событиями в 15,1 и 29,6% случаев соответственно, а у таких пациентов его содержание составляет около 6,11 нг/мл (95% ДИ 3,27–8,96) [20]. Проведенный в рамках исследования причинно-следственной связи между *PAI-1* и ишемической болезнью сердца систематический метаанализ показал, что самый высокий квантиль уровня *PAI-1* в крови был связан с более высоким риском заболевания по сравнению с самым низким квантилем. Рандомизационный анализ выявил влияние повышенного уровня *PAI-1* на риск ишемической болезни сердца [21].

Анализируя развитие клинической картины у больной П., необходимо отметить атипичность таковой: началом болевого приступа стали мигреноподобные боли и ограниченность движения в шейном и грудном отделах позвоночника. А.Н. James и соавт. (2006) на основании популяционного исследования 859 беременных с инфарктом миокарда установили: кроме известных у общего контингента факторов риска, у беременных на возникновение инфаркта миокарда достоверно влияют перенесенная инфекция и мигреноподобные головные боли, зафиксированные и в нашем наблюдении. Авторы считают, что головные боли такого характера служат отражением генерализованных вазоспастических нарушений, которые лежат в основе спазма коронарных артерий [22]. В отношении инфаркта миокарда у беременных ОШ для мигреноподобных болей составляет 4,2 (95% ДИ 1–17,1; $p=0,05$), для тромбофилии – 22,3 (95% ДИ 8,2–61,1; $p<0,05$), тогда как, например, для сахарного диабета – 3,2 (95% ДИ 1,5–6,9;

$p<0,01$) [23]. Ранее нами была описана подобная пациентка с развившимся во время беременности ОИМ, сопровождавшимся мигреноподобными головными болями [24].

Представленные клинические наблюдения развития инфаркта миокарда во время беременности и в послеродовом периоде свидетельствуют о важном значении НТ в патогенезе заболевания. Поводом к обязательному обследованию на НТ для практикующего врача должны стать не только случаи репродуктивных потерь и венозных тромбозов в анамнезе у беременной, но и наличие инфаркта миокарда как у самой пациентки, так и в семье. Важным фактором сосудистого поражения (с возможным доминированием коронарного русла) служит полиморфизм гена *PAI-1-675*, вызывающего нарушения в системе фибринолиза. Наличие мультигенных форм НТ, возможно, выступает более неблагоприятным фактором в отношении не только репродуктивных потерь [25], но и сосудистого поражения. Мигреноподобные головные боли у беременных – важный клинический признак системного ангиоспазма, в практическом здравоохранении в качестве простого скринингового метода у таких пациенток обязательно должна проводиться электрокардиография с целью исключения острого коронарного синдрома. Необходимо учитывать, что развитие острого коронарного синдрома у беременных может заканчиваться интрамуральным поражением миокарда с восстановлением сегментарной и тотальной сократительной функции миокарда, что свидетельствует, по-видимому, об отсутствии СДИКА. При таком течении заболевания может не возникнуть необходимости в проведении инвазивного интракоронарного вмешательства и/или тромболитической терапии. В комплексную терапию таких пациенток целесообразно включать нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины, а также антагонисты кальция. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

С.Р. Мравян – концепция и дизайн исследования, написание текста; Т.С. Коваленко – сбор и обработка материала; И.О. Шугинин – анализ результатов, написание и редактирование текста; Т.С. Будыкина и С.И. Федорова – разработка дизайна статьи, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

1. Tripathi B, Kumar V, Pitiliya A, Arora S, Sharma P, Shah M, Atti V, Ram P, Patel B, Patel NJ, Tripathi A, Savani S, Wojtaszek E, Patel T, Deshmukh A, Figueredo V, Gopalan R. Trends in Incidence and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction (From a Nationwide Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1220–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.030.
2. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129(16):1695–702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
3. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med.* 2018;46(4):411–7. doi: 10.1515/jpm-2017-0059.
4. Баринов СВ, Полтанова АА, Плехо РМ, Стариков НВ, Кролевец ЭН, Медяникова ИВ, Тирская ЮИ, Шамина ИВ, Ковалева ЮА, Шлапаков ОВ. Клиническое наблюдение родоразрешения при многоплодной беременности пациентки с крупноочаговым инфарктом миокарда в анамнезе и стентированием коронарной артерии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):76–9. doi: 10.17116/rosakush20191901176. [Barinov SV, Poltanova AA, Plekho RM, Starikov NV, Krolevets EN, Medyannikova IV, Tirskaya Yul, Shamina IV, Kovaleva YuA, Shlapakov OV. [A clinical observation of delivery for multiple pregnancy in a patient with large-focal myocardial infarction in the history and with coronary artery stenting]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(1):76–9. Russian. doi: 10.17116/rosakush20191901176.]
5. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):171–80. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.049.
6. Ito H, Taylor L, Bowman M, Fry ET, Hermiller JB, Van Tassel JW. Presentation and therapy of spontaneous coronary artery dissection and comparisons of postpartum versus nonpostpartum cases. *Am J Cardiol.* 2011;107(11):1590–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.043.
7. Al-Sadawi M, Shaikh S, Marmur JD, Saliccioli L, Kariyanna PT, McFarlane IM. Post-partum spontaneous coronary artery dissection: a case report. *Am J Med Case Rep.* 2018;6(10):218–21. doi: 10.12691/ajmcr-6-10-6.
8. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129(16):1695–702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
9. Lindor RA, Tweet MS, Goyal KA, Lohse CM, Gulati R, Hayes SN, Sadosty AT. Emergency Department Presentation of Patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Emerg Med.* 2017;52(3):286–91. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.005.
10. Hossain N, Shamsi T, Soomro N. Frequency of thrombophilia in patients with adverse pregnancy outcome. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(6):245–7.
11. Галайко МВ, Рыбина ОВ, Литвиненко МС, Климов ЮВ, Альтшулер БЮ, Губкин АВ. Тромбофилия и беременность. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):409–22. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422. [Galaiko MV, Rybina OV, Litvinenko MS, Klimov YuV, Al'tshuler BYu, Gubkin AV. [Thrombophilia and Pregnancy]. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):409–22. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422.]
12. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther.* 2019;26(3):e364–74. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985.
13. Bohiltea RE, Turcan N, Muresian H, Condu S, Bratila E, Cirstoiu MM. Postpartum Aortic Bifurcation Thrombosis on the Background of Thrombophilic Disorder. *Maedica (Bucur).* 2016;11(3):241–4.
14. Фазлиахметова АГ, Богданов ЭИ. Тромбофилия и инсульт. *Практическая медицина.* 2016;4–2(96):133–6. [Fazliakhmetova AG, Bogdanov EI. [Thrombophilia and stroke]. *Practical Medicine.* 2016;4–2(96):133–6. Russian.]
15. Кокорин ВА, Кочмарева ЕА, Варданыан АГ, Кондрашова ЕА, Хохлова НВ, Дорошенко ДА, Каширин ВВ, Коньшева ОВ. Некомпактный миокард левого желудочка у беременной пациентки с наследственной тромбофилией: разбор клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(2):222–5. doi: 10.14300/mnnc.2017.12064. [Kokorin VA, Kochmareva EA, Vardanyan AG, Kondrashova EA, Khokhlova NV, Doroshenko DA, Kashirin VV, Konisheva OV. [Non-compact myocardium of the left ventricle in a pregnant patient with inherited thrombophilia: clinical case investigation]. *Medical News of the North Caucasus.* 2017;12(2):222–5. Russian. doi: 10.14300/mnnc.2017.12064.]
16. Couto E, Nomura ML, Barini R, Pinto e Silva JL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(6):286–8. doi: 10.1590/s1516-31802005000600007.
17. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374–80. doi: 10.1056/NEJM200002103420602.
18. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146(6):948–57. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2.
19. Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(4):292–300. doi: 10.1111/aji.12321.
20. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2018;16:12. doi: 10.1186/s12959-018-0166-4.
21. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004918. doi: 10.1161/JAHA.116.004918.
22. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancizio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 2006;113(12):1564–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751.
23. Kealey A. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):185–9. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70397-4.
24. Мравян СР, Петрухин ВА, Давыдова ТВ, Будыкина ТС, Тишенина РС, Пронина ВП, Гришин ВЛ. Особенности ведения беременности после множественного стентирования коронарных артерий. *Клиническая медицина.* 2012;90(9):69–74. [Mravyan SR, Petrukhin VA, Davydova TV, Budykina TS, Tishenina RS, Pronina VP, Grishin VL. [Peculiarities of pregnancy management after multiple stenting of coronary arteries]. *Clinical Medicine.* 2012;90(9):69–74. Russian.]
25. Макацария АД., Бицадзе ВО. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *Русский медицинский журнал.* 2006;50:2–10. [Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology]. *Russian Medical Journal.* 2006;50:2–10. Russian.]



Clinical cases of myocardial infarction in pregnant women: the role of hereditary thrombophilia

S.R. Mravyan¹ • T.S. Kovalenko¹ • I.O. Shuginin¹ • T.S. Budykina¹ • S.I. Fedorova²

Acute myocardial infarction during pregnancy is a threatening complication with high maternal and perinatal mortality. According to the literature, hereditary thrombophilia is commonly associated with obstetric disorders and susceptibility to venous thrombosis, whereas arterial part of the vasculature, including coronary, is rarely involved. The article describes two clinical cases of pregnant women with acute myocardial infarction and post-infarction cardiosclerosis, in whom hereditary thrombophilia, associated with the gene *PAI-1-675* polymorphism, was diagnosed. Mothers of both patients had suffered myocardial infarction at a young age, while past history of only one pregnant woman was remarkable for multiple perinatal losses. Myocardial infarction may manifest with intense headache mirroring systemic angiospasm.

Based on the clinical observations of acute myocardial infarction in pregnancy, one could conclude that measurements of troponin levels that might be false negative should be done repeatedly, while the signs of transmural myocardial injury at ECG can evolve into those of an intramural myocardial infarction. Miscarriage and fetoplacental insufficiency have been found in the patients with combination of hereditary thrombophilia and myocardial injury. Coronary artery damage in pregnant women can be the result of

hereditary thrombophilia, most often associated with the *PAI-1-675* gene polymorphism, as well as its combination with the heterozygous state of other genes.

The absence of past perinatal losses and venous thromboembolism in pregnant women with myocardial infarction does not exclude hereditary thrombophilia, and additional work-up of the patient and the proband family is mandatory to exclude the underlying pathology. The course of myocardial infarction may not require an intracoronary intervention, and treatment may consist of non-fractionated or low molecular weight heparin and calcium antagonists.

Key words: pregnancy, myocardial infarction, hereditary thrombophilia, fetoplacental insufficiency

For citation: Mravyan SR, Kovalenko TS, Shuginin IO, Budykina TS, Fedorova SI. Clinical cases of myocardial infarction in pregnant women: the role of hereditary thrombophilia. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(5):341–7. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-059.

Received 16 October 2019; revised 18 November 2019; accepted 16 November 2020; published online 3 December 2020

Sergey R. Mravyan – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-8433> ✉ 9–88 Krasnoyarskaya ul., Moscow, 127006, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: sergeymrav@list.ru

Tatiana S. Kovalenko – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-6727>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Igor O. Shuginin – MD, PhD, Head of Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9456-8275>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Tatiana S. Budykina – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: budytk@mail.ru

Svetlana I. Fedorova – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-3403>. Tel.: +7 (499) 681 55 71.

Informed consent statement

The patients have voluntarily signed their informed consents for the publication of their personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

S.R. Mravyan, the study concept and design, text writing; T.S. Kovalenko, data collection and management; I.O. Shuginin, analysis of the study results, text writing and editing; T.S. Budykina and S.I. Fedorova, design of the paper, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Информация для авторов

Принципы редакционной этики, которых придерживается журнал «Альманах клинической медицины», основаны на рекомендациях, политике, правилах практического поведения, разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.icmje.org), Комитетом по этике научных публикаций (<https://publicationethics.org/>), Советом научных редакторов (<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>), Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (<http://www.wame.org/policies>), Европейской ассоциацией научных редакторов (<http://www.ease.org.uk/>), российской Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>). Настоящее положение базируется на документах этих организаций и на материалах издательства Elsevier. В нем раскрываются общие принципы и правила, которыми должны руководствоваться в своих взаимоотношениях участники процесса научных публикаций: авторы, рецензенты, редакторы, издатели, распространители и читатели.

Положение о принципах редакционной этики

Основные термины

Этика научных публикаций – система норм профессионального поведения во взаимоотношениях авторов, рецензентов, редакторов, издателей и читателей в процессе создания, распространения и использования научных публикаций.

Редактор – представитель научного журнала или издательства, осуществляющий подготовку материалов для публикации, а также поддерживающий общение с авторами и читателями научных публикаций.

Автор – лицо или группа лиц (коллектив авторов), участвующих в создании публикации результатов научного исследования.

Рецензент – эксперт, действующий от имени научного журнала или издательства и проводящий научную экспертизу авторских материалов с целью определения возможности их публикации.

Издатель – юридическое или физическое лицо, осуществляющее выход в свет научной публикации.

Читатель – любое лицо, ознакомившееся с опубликованными материалами.

Плагиа́т – умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или искусства, чужих идей или

изобретений. Плагиа́т может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве такового повлечь за собой юридическую ответственность.

Принципы профессиональной этики в деятельности редактора и издателя

В своей деятельности редактор несет ответственность за обнародование авторских произведений, что накладывает необходимость следования основополагающим принципам:

– При принятии решения о публикации редактор научного журнала руководствуется достоверностью представления данных и научной значимостью рассматриваемой работы.

– Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства, социального положения или политических предпочтений авторов.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться для личных целей или передаваться



третьим лицам без письменного согласия автора. Информация или идеи, полученные в ходе редактирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

– Редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом. Все рукописи, поступающие в журнал «Альманах клинической медицины», проходят проверку через систему «Антиплагиат».

– Редактор совместно с издателем не должны оставлять без ответа претензии, касающиеся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов, а также при выявлении конфликтной ситуации принимать все необходимые меры для восстановления нарушенных прав.

Этические принципы в деятельности рецензента

Рецензент осуществляет научную экспертизу авторских материалов, в связи с чем его действия должны носить непредвзятый характер, заключающийся в соблюдении следующих принципов:

– Рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ, который нельзя передавать для ознакомления или обсуждения третьим лицам, не имеющим на то полномочий от редакции.

– Рецензент обязан давать объективную и аргументированную оценку изложенным результатам исследования. Персональная критика автора неприемлема.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться рецензентом для личных целей.

– Рецензент, который не обладает, по его мнению, достаточной квалификацией для оценки рукописи либо не может быть объективным, например, в случае конфликта интересов с автором или организацией, должен сообщить редактору об исключении его из процесса рецензирования данной рукописи.

Принципы, которыми должен руководствоваться автор научных публикаций

Автор (или коллектив авторов) осознает, что несет первоначальную ответственность за новизну и достоверность результатов научного исследования, что предполагает соблюдение следующих принципов:

– Авторы статьи должны предоставлять достоверные результаты проведенных исследований. Заведомо ошибочные или сфальсифицированные утверждения неприемлемы.

– Авторы должны гарантировать, что результаты исследования, изложенные в предоставленной рукописи, полностью оригинальны. Заимствованные фрагменты

или утверждения должны быть оформлены как цитата с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования из собственных произведений, а также плагиат в любых формах, включая неопубликованные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы.

– Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования.

– Авторы не должны предоставлять в журнал рукопись, которая была отправлена в другой журнал и находится на рассмотрении, а также статью, уже опубликованную в другом журнале.

– Соавторами статьи должны быть указаны все лица, внесшие существенный вклад в проведение исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании. Согласно рекомендациям ICMJE (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) все авторы должны соответствовать одновременно всем четырем критериям авторства.

В этой связи в разделе рукописи «Дополнительная информация» в параграфе «Участие авторов» необходимо описать вклад каждого автора, используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи;

Х.Х. Автор – уход и наблюдение за лабораторными животными, создание ортотопической модели, проведение комплексного обследования животных, написание текста;

Х.Х. Автор – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

Х.Х. Автор – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

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

– Если автор обнаружит существенные ошибки или неточности в статье на этапе ее рассмотрения или после ее опубликования, он должен как можно скорее уведомить об этом редакцию журнала.



– Авторы должны задекларировать все потенциальные **конфликты интересов**, а также раскрыть **источники финансирования работы**.

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Конфликт интересов**» необходимо указать наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.), используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор компаний (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор, участник экспертных советов компаний (перечень компаний);

Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании (название компании).

В случае отсутствия таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Финансирование**» следует указать источник(и) финансирования проведенной научной работы (при наличии таковых, например, грант), используя, к примеру, следующие формулировки:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ...».

«Исследование выполнено при финансовом обеспечении ... (название учреждения – места работы авторов)».

«Финансирование за счет средств бюджета ГБУЗ ..., частное финансирование ФИО».

«Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № ...».

«Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № ...)».

«Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось университетом за счет средств на утвержденные НИР».

«Работа выполнена при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 20... Фонда ... в рамках реализации научного проекта «Разработка метода диагностики ...».

В случае отсутствия финансирования использовать следующую формулировку: «Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц».

– Статья, представляющая собой результаты исследования с участием людей и животных, должна

содержать раздел «**Этическая экспертиза**», в котором должно быть отражено следующее:

Информация о результатах рассмотрения протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировано заключение этического комитета; б) указан номер документа; в) дата его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

Если исследование проведено с участием людей в качестве объектов, авторы должны подтвердить, что работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами (перечислить таковые). Авторы также должны предоставить информацию о том, что протокол исследования рассматривался в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (или организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение экспериментального исследования было одобрено.

Политика в отношении внесения исправлений и отзыва статьи из печати (ретракция)

Если автор обнаружит ошибку, опечатку или неточность в своей опубликованной статье, он должен незамедлительно сообщить об этом в редакцию журнала «Альманах клинической медицины». Если редакция получила обоснованные сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки, либо опровергнуть заявление о наличии ошибок, предоставив в редакцию необходимые доказательства. В текущем выпуске печатной и электронной версии журнала редакция публикует сообщение о допущенной ошибке, а в электронной версии журнала (на сайте) появляется исправленная версия статьи. Все версии опубликованных статей поддерживаются сервисом CrossMark системы CrossRef.

В случае выявления существенных нарушений публикационной этики со стороны авторов редакция журнала может отозвать статью из печати. При этом редакция действует в соответствии с Правилами отзыва (ретракция) статьи от публикации, разработанными Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/pravilo-otzyva-retragirovaniya-stati-ot-publikatsii>).

С полной информацией о журнале можно ознакомиться на сайте: almclinmed.ru

