

ISSN 2658-4190  
eISSN 2658-4204

# МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

2023, ТОМ 8, № 1



# MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2023, VOLUME 8, N 1

# MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2023, VOLUME 8, N 1

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый  
научно-практический журнал  
MEDICINE: THEORY AND PRACTICE  
МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году  
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)  
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,  
Санкт-Петербург, 194100;  
тел./факс: (812) 295-31-55;  
e-mail: [annashapovalova@yandex.ru](mailto:annashapovalova@yandex.ru)

Статьи просьба направлять по адресу:  
[annashapovalova@yandex.ru](mailto:annashapovalova@yandex.ru)

Address for correspondence:  
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian  
Federation, 194100. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.  
E-mail: [annashapovalova@yandex.ru](mailto:annashapovalova@yandex.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 8,5.  
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.  
Оригинал-макет изготовлен  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.  
Отпечатано в ФГБОУ ВО СПбГПМУ  
Минздрава России.  
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.  
Заказ 17. Дата выхода 03.03.2023.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, содержащихся в настоящем  
издании, допускается только с письмен-  
ного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and  
practice / Медицина: теория и практика»  
обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор В.С. Василенко V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный редактор Executive Editor

К. м. н., доцент А.Б. Шаповалова A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Д. м. н., профессор М.В. Авдеева M.V. Avdeeva, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, Prof., PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор И.Н. Антонова I.N. Antonova, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Г.О. Багатурия G.O. Bagaturiya, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Prof., MD, PhD

С.Ю. Бартош-Зеленая S.Yu. Bartosh-Zelenaya

(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., ведущ. научн. сотр. MD, PhD, Leading Researcher

И.В. Вологодина I.V. Vologdina

(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Н.Н. Гладких I.N. Gladkikh, Prof., MD, PhD  
(Ставрополь) (Stavropol)

Д. м. н., профессор А.В. Гостимский A.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор М.С. Григорович M.S. Grigorovich, Prof., MD, PhD  
(Киров) (Kirov)

Д. м. н., профессор Э.В. Земцовский E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Р.К. Кантемирова R.K. Kantemirova, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор М.П. Королев M.P. Korolev, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Н.Ю. Коханенко N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. б. н., профессор А.В. Лысенко A.V. Lysenko, MD, PhD (biology), Prof.  
(Ростов-на-Дону) (Rostov-on-Don)

Д. м. н., профессор В.П. Новикова V.P. Novikova, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

З. д. н., д. м. н., профессор В.И. Орел V.I. Orel, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., доцент О.А. Осипова O.A. Osipova, Associate Prof., MD, PhD  
(Белгород) (Belgorod)

Д. м. н., профессор В.Н. Федоретц V.N. Fedorets, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Л.В. Щеглова L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор А.Н. Шишкин A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Е.В. Эсауленко E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор В.В. Яковлев V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD  
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

2023, ТОМ 8, № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

# МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

# CONTENT

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ

*В. С. Василенко, И. Н. Антонова,  
Е. В. Матвеева, Е. Б. Карповская, Н. С. Канавец,  
Д. А. Шахназаров, Н. А. Корельская*

Связь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией (обзор) .....3

*В. Н. Федорец, И. В. Вологодина, В. С. Василенко,  
Е. Г. Порошина, Л. А. Красильникова*

Фибрилляция предсердий у пациентов с онкологическим заболеванием (по данным анализа литературных источников) ..... 17

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Л. К. Церцвадзе, М. В. Авдеева,  
Л. В. Щеглова, В. С. Василенко*

Показатели углеводного обмена и их связь с провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркерами эндотелиальной дисфункции у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением..... 28

*Н. Д. Мамиев, В. С. Василенко, Ю. Б. Семенова*

Распространенность и структура нарушения ритма сердца у спортсменов в циклических видах спорта..... 35

*Г. А. Суслова, В. М. Суслов, Г. П. Царёв,  
И. М. Сарчимелиа, Н. П. Бурэ, В. А. Гречанова,  
Е. И. Адулас, Л. Н. Либерман*

Транскраниальная микрополяризация в коррекции когнитивных нарушений у пациентов дошкольного возраста..... 41

*А. П. Листопадова, А. А. Кастрикина,  
А. А. Корнева, А. Н. Завьялова, Ю. Е. Замятина*

Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды..... 47

*Н. Н. Гладких, А. С. Шушанова, А. В. Ягода*

Генетические тромбофилии у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа..... 54

## ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 62

## REVIEWS

*V. S. Vasilenko, I. N. Antonova, E. V. Matveeva,  
E. B. Karpovskaya, N. S. Kanavets,  
D. A. Shakhnazarov, N. A. Korelskaia*

Association of inflammatory periodontal diseases with atherosclerotic cardiovascular diseases and arterial hypertension (review) .....3

*V. N. Fedorets, I. V. Vologdina, V. S. Vasilenko,  
E. G. Poroshina, L. A. Krasil'nikova*

Atrial fibrillation in patients with cancer (analysis of literary sources) ..... 17

## ORIGINAL PAPERS

*L. K. Tsertsvadze, M. V. Avdeeva,  
L. V. Scheglova, V. S. Vasilenko*

Indicators of carbohydrate metabolism and their relationship with pro-inflammatory changes, structural and functional state of the vascular wall and biomarkers of endothelial dysfunction in 18–21 years-old men with abdominal obesity .....28

*N. J. Mamiev, V. S. Vasilenko, Yu. B. Semenova*

Prevalence and structure of cardiac arrhythmias in athletes in cyclic sports.....35

*G. A. Suslova, V. M. Suslov, G. P. Tsarev,  
I. M. Sarchimelia, N. P. Bure, V. A. Grechanova,  
E. I. Adulas, L. N. Liberman*

Transcranial direct current stimulation in the correction of cognitive impairment in preschool patients ..... 41

*A. P. Listopadova, A. M. Kastrikin,  
A. A. Korneva, A. N. Zavyalova, Yu. E. Zamyatina*

Microbiome features in children with atopic dermatitis in different age periods ..... 47

*N. N. Gladkikh, A. S. Shushanova, A. V. Yagoda*

Genetic thrombophilia in young patients with myocardial infarction type 1 ..... 54

## INFORMATION

Rules for authors ..... 62

## СВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ОБЗОР)

© Владимир Станиславович Василенко<sup>1</sup>, Ирина Николаевна Антонова<sup>2</sup>, Екатерина Владимировна Матвеева<sup>2</sup>, Екатерина Борисовна Карповская<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Канавец<sup>1</sup>, Дмитрий Альбертович Шахназаров<sup>3</sup>, Наталья Александровна Корельская<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контактная информация:** Владимир Станиславович Василенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: [vasilenkovladi@yandex.ru](mailto:vasilenkovladi@yandex.ru) ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

**Для цитирования:** Василенко В.С., Антонова И.Н., Матвеева Е.В., Карповская Е.Б., Канавец Н.С., Шахназаров Д.А., Корельская Н.А. Связь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией (обзор) // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 3–17.  
DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.61.37.001>

Поступила: 02.09.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ. Актуальность.** Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пародонта во всем мире и общность ряда патогенетических механизмов, а также опубликованное в 2012 г. заявление Американской академии пародонтологии: «Обсервационные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим заболеванием сердца, независимо от известных факторов, ... однако они не подтверждают причинно-следственную связь», изучение результатов последних исследований по данной тематике является актуальным. **Цель исследования** — обзор современных исследований о взаимосвязи между воспалительными заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Материалы и методы.** Материалами служили полнотекстовые, бесплатные публикации по заданной тематике на PubMed и Google Scholar за 2019–2022 гг. Выбранное направление исследования — связь заболеваний пародонта с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертензией. Поиск проводился по ключевым словам: Periodontal Disease, ACVD, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. **Результаты.** Во многих эпидемиологических и когортных исследованиях была установлена связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако результаты рандомизированных клинических исследований о влиянии лечения заболеваний пародонта на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы. Причинно-следственные связи в проведенных исследованиях подтверждены не были, так

как взаимосвязи были представлены только в форме ассоциаций или корреляций, которые нельзя безусловно считать причинно-следственными. Причинно-следственная связь была установлена только между пародонтитом и артериальной гипертензией. **Заключение.** Поскольку благоприятное воздействие пародонтальной терапии на здоровье сердечно-сосудистой системы очевидно, лечение заболеваний пародонта может стать новым подходом к улучшению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** заболевания пародонта; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; причинно-следственные связи; *Porphyromonas gingivalis*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Tannerella forsythia*.

## ASSOCIATION OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

© Vladimir S. Vasilenko<sup>1</sup>, Irina N. Antonova<sup>2</sup>, Ekaterina V. Matveeva<sup>2</sup>, Ekaterina B. Karpovskaya<sup>1</sup>, Natalya S. Kanavets<sup>1</sup>, Dmitry A. Shakhnazarov<sup>3</sup>, Natalya A. Korelskaia<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Str. Lev Tolstoy, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevsky pr., 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

<sup>4</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center. Str. Akkuratova, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

**Contact information:** Vladimir S. Vasilenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

**For citation:** Vasilenko VS, Antonova IN, Matveeva EV, Karpovskaya EB, Kanavets NS, Shakhnazarov DA, Korelskaia NA. Association of inflammatory periodontal diseases with atherosclerotic cardiovascular diseases and arterial hypertension (review). Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):3-17. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.61.37.001>

Received: 02.09.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT. Relevance.** Considering the high prevalence of cardiovascular diseases and inflammatory periodontal diseases worldwide and the commonality of a number of pathogenetic mechanisms, as well as the statement of the American Academy of Periodontology published in 2012: “Observational studies confirm the link between periodontal diseases and atherosclerotic heart disease, regardless of known factors, ... however, they do not confirm a causal relationship”, the study of the results of recent research on this topic is relevant. **Purpose.** Review of current research on the relationship between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular diseases. **Materials and methods.** The materials were full-text, free publications on a given topic on PubMed and Google Scholar for 2019–2022. The chosen research direction is the relationship of periodontal diseases with atherosclerotic cardiovascular diseases and hypertension. The search was carried out by keywords: Periodontal Disease, ACVD, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. **Results.** In many epidemiological and cohort studies, a link has been established between periodontal diseases and atherosclerotic cardiovascular diseases, but the results of randomized clinical studies on the effect of periodontal disease treatment on the progression of cardiovascular diseases are contradictory. The causal relationships in the conducted studies were not confirmed, since the relationships were presented only in the form of associations or correlations, which cannot certainly be considered causal. A causal relationship was established only between periodontitis and hypertension. **Conclusions.** Since the beneficial effect of periodontal therapy on the health of the cardiovascular system is obvious, the treatment of periodontal diseases can become a new approach to improving cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis and arterial hypertension.

**KEY WORDS:** periodontal diseases; arterial hypertension; coronary heart disease; atherosclerotic cardiovascular diseases; causal relationships; *Porphyromonas gingivalis*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Tannerella forsythia*.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание исследователей сосредоточилось на взаимовлиянии заболеваний пародонта (ЗП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Актуальность таких исследований связана с высокой смертностью от ССЗ во всем мире, что создает серьезное бремя для глобального здравоохранения, и стабильно высокой распространенностью заболеваний пародонта (ЗП), поражающих около 20–50% мирового населения [1–3, 8–10].

Результаты многих исследований демонстрируют мультимодальные взаимосвязи между здоровьем полости рта и системным здоровьем. Хотя признаются двунаправленные взаимосвязи, также существует потенциал для множественных сопутствующих заболеваний, взаимосвязей и связей (мультимодальные взаимосвязи). Предлагаемые механизмы, которые опосредуют эту связь между здоровьем полости рта и системным здоровьем, включают predisposing и провоцирующие факторы, такие как генетические факторы (полиморфизмы генов), факторы окружающей среды (стресс, привычки, такие как курение и диета с высоким содержанием жиров/потребление продуктов с высокой степенью переработки), лекарства, микробный дисбактериоз и бактериемии/виремии/микробемии, и измененный иммунный ответ хозяина. Таким образом, у восприимчивого хозяина эти predisposing и провоцирующие факторы могут вызывать развитие как заболеваний пародонта, так и системных заболеваний/состояний, в частности сердечно-сосудистых [2, 11]. Соответственно, доказать причинно-следственные связи между этими двумя группами заболеваний достаточно сложно.

Сердечно-сосудистые заболевания — это заболевания, поражающие сердце и кровеносные сосуды. В англоязычной литературе заболевания сердца и кровеносных сосудов, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные и другие заболевания периферических артерий, застойную сердечную недостаточность, болезни сонных артерий и аневризмы, объединены в группу атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ACVDs (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) [12]. В отечественной литературе они рассматрива-

ются как сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза.

Патогенный процесс, вызывающий ACVD, очень сложен. Общеизвестно, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности является основным элементом в патогенезе ACVDs, так как он изменяет проницаемость клеток и оказывает влияние на стенки артерий. Воспалительные клетки и цитокины вызывают образование бляшек на стенках кровеносных сосудов, а также ответственны за распространение и разрыв образовавшейся бляшки вместе с возникающими в результате тромботическими осложнениями [4, 7, 12].

Высказано предположение, что различные факторы могут быть вовлечены в патогенетические механизмы ССЗ [4, 6, 13]. Соответственно, требуется тщательное изучение сопутствующих заболеваний, которые могут предшествовать или протекать параллельно и сопровождаться воспалением, повреждением тканей и нарушением кровообращения [14, 15]. К таким заболеваниям относятся болезни пародонта.

Совокупные данные литературы за последние десятилетия подтверждают роль ЗП как независимого фактора риска ССЗ [16]. Установлена связь атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфекционного эндокардита и ишемического инсульта с заболеваниями пародонта [16].

ССЗ и заболевания пародонта имеют общие индикаторы — повышенные уровни лейкоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и провоспалительных цитокинов. ЗП могут вызывать системное воспаление через перемещенную циркулирующую микробиоту полости рта, которая влияет на развитие атеротромбогенеза, что предполагает биологическое взаимодействие и связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 16]. Кроме того, отмечаются одинаковые факторы риска: курение, сахарный диабет, ожирение, стресс и снижение физической активности [5, 17]. Показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с пародонтитом в 2–3 раза выше, чем в популяции [16].

Однако как ЗП, так и ССЗ являются многофакторными заболеваниями, развитие и прогрессирование которых требуют взаимодействия нескольких факторов. В связи с этим любой потенциальный

вклад ЗП в патологию ССЗ должен быть тщательно интерпретирован, поскольку многие общие факторы могут повлиять на оба состояния и привести к переоценке взаимосвязи между ними [12]. Необходимо также учитывать опубликованное в 2012 году заявление Американской академии пародонтологии: «Обсервационные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим заболеванием сердца, независимо от известных факторов, ... однако они не подтверждают причинно-следственную связь». Следует учитывать и результаты обобщающего обзора систематических обзоров (“An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases”), опубликованного в 2020 г. [18]. Авторами были включены только систематические обзоры с метаанализами рандомизированных контролируемых исследований или без них, опубликованные на английском языке в период с 2007 по 2019 г. Для определения причинно-следственных связей было проведено изучение доказательств снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний в результате нехирургического лечения заболеваний пародонта. На основе проведенного анализа был сделан вывод о том, что нет достаточных доказательств в поддержку причинно-следственной связи между ЗП и ССЗ атеросклеротического генеза [18].

В настоящее время во многих исследованиях подтверждена роль ЗП в развитии атеросклероза, инфаркта и ишемической болезни сердца [19, 20]. Влияние ЗП на сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза следует рассматривать как фактор, повышающий риск дестабилизации атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых событий. Было высказано предположение, что улучшение состояния при одном заболевании положительно влияет на другое состояние. При этом подчеркивается важность ранней диагностики и лечения ЗП для снижения осложнений, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза [17].

В России за 2019–2022 гг. было опубликовано 29 статей по данной тематике. Из них наиболее полно проблема отражена в 15 статьях. В 6 статьях приведены результаты исследований авторов, подтверждающих связь ЗП и ССЗ [21–26]. В 9 статьях представлены обзоры отечественных и зарубежных исследований, однако в них включены исследования только до 2018 г.

Таким образом, изучение результатов зарубежных исследований за 2019–2022 гг. по данной тематике является актуальным.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор современных данных о взаимосвязи между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ публикаций в англоязычной литературе по тематике «сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пародонта» за 2019–2022 гг.

Поиск проводился в базах данных PubMed по следующим ключевым словам: ACVD, Periodontal Disease, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. Полные тексты статей открывали в Google Scholar.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате поиска литературных источников были отобраны 53 англоязычные статьи за 2019–2022 гг., которые соответствовали критериям для полнотекстового чтения. Результаты их изучения представлены ниже.

### Связь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза

Выделяют два пути влияния ЗП на ССЗ атеросклеротического генеза.

1. Прямой путь, при котором происходит прямое воздействие бактерий и их метаболитов на эндотелий. Патогенные микроорганизмы пародонта (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*) попадают в системный кровоток во время стоматологических процедур, таких как удаление зуба и зондирование пародонта. Далее они проникают в эндотелиальные клетки, что подтверждается анализами полимеразной цепной реакции на наличие атеросклеротических бляшек. Перемещенная циркулирующая микробиота полости рта влияет на развитие атеротромбогенеза, что предполагает биологическое взаимодействие и связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. Ключевой патоген пародонта *P. gingivalis* (неспоробразующие, грамотрицательные, облигатно анаэробные, пигментообразующие неподвижные бактерии из рода порфиромонад (*Porphyromonas*)) обнаруживается в атеросклеротических бляшках у пациентов и может способствовать прогрессированию атеросклероза [27]. Проче-

монстрировано присутствие ДНК бактерий полости рта как в тканях предсердий, так и в тканях желудочков у пациентов, перенесших операцию на клапане аорты [28]. Исследования, проведенные на животных, показывают, что бактериемия, опосредованная *P. gingivalis*, инициирует коронарные поражения и ускоряет коронарный атеросклероз [29, 30]. *P. gingivalis* может влиять на функцию многих клеток при атеросклерозе, вызывая дисфункцию эндотелия, способствуя образованию пенистых клеток, а также пролиферации и кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, приводя к дисбалансу регуляторных Т-клеток (Tregs) и Т-хелперных (Th) клеток, в конечном итоге способствуя развитию атеросклероза [27]. Показано, что *P. gingivalis* вызывает повреждение сосудов и повышенную проницаемость эндотелия, разрушая с помощью своих протеаз гингипаина молекулу адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 и эндотелиальный кадгерин сосудов, которые имеют решающее значение для целостности эндотелиальных соединений. Полученные результаты предполагают молекулярный механизм, посредством которого этот оральный патоген может способствовать эндотелиальной дисфункции и, возможно, ССЗ атеросклеротического генеза [31].

2. Непрямой путь — системное воспаление представляет собой основную связь между пародонтитом и ССЗ атеросклеротического генеза [12], хотя оба заболевания также имеют несколько общих факторов риска [32, 33]. Прогрессирование дисбактериоза в полости рта способствует развитию пародонтита, вызывая хроническое воспаление, нарушая иммунный ответ и увеличивая атерогенный потенциал [20]. Продукты бактериального метаболизма, такие как эндотоксины и гингипаины, вызывают системные воспалительные реакции. Это инициирует выработку воспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и инфильтрацию лейкоцитов на поверхности клеток, что способствует развитию атеросклероза [34].

Системная воспалительная реакция при пародонтите приводит к хроническому повышению уровня цитокинов, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Было установлено, что их уровни в слюне и сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне пародонтита выше, чем у пациентов только с ИБС [35]. Медиаторы воспаления играют ключевую роль в повреждении стенки

эндотелия сосудов [36]. Повышенные уровни биомаркеров ССЗ, таких как suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor — растворимая форма рецептора, секретируемая эндотелиальными и иммунными клетками путем протеолитического расщепления клеточно-поверхностного рецептора в воспалительной среде) и галектин-1, недавно были связаны с заболеваниями пародонта [37]. Хроническая инфекция полости рта индуцирует высокую долю белка теплового шока (HSP65), экспрессируемых на патогенах пародонта, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [38]. Бактериальные липополисахариды из областей пародонта попадают в кровоток и инициируют образование белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) у пациента с хронической инфекцией типа пародонтита. По сравнению со здоровыми контрольными группами уровень СРБ у пациентов с пародонтитом постоянно повышен. При этом повышенный уровень СРБ (~2,1 мг/л) указывает на более высокий риск инсульта и острых тромботических сердечно-сосудистых осложнений [39]. Считается, что белки острой фазы откладываются в поврежденных кровеносных сосудах и ускоряют активацию фагоцитов, высвобождение закиси азота способствует образованию атеромы. Одновременно повышенный уровень СРБ усугубляет воспалительный процесс в атеросклеротических бляшках у пациентов с пародонтитом. Кроме того, предполагается, что воспаленные бляшки нестабильны и склонны к разрыву, что повышает вероятность сердечно-сосудистых событий [40, 41].

В литературе за последние годы представлены данные о существовании положительной связи между заболеваниями пародонта и ССЗ атеросклеротического генеза. В частности отмечаются связи между заболеваниями пародонта и атеросклерозом, ИБС, инсультом и заболеваниями периферических артерий [12, 16, 20, 42–46].

Связи ЗП с кардиоэмболическим и тромботическим инсультом рассматривались в различных исследованиях, было показано, что эти заболевания имеют общие факторы риска. Кроме того, повышенные воспалительные маркеры пародонтита являются индикаторами инсульта [47]. Однако до сих пор связь между пародонтитом и инсультом не была доказана. В перекрестном анализе большого когортного исследования (3271 участник в возрасте от 45 до 74 лет) была выявлена независимая связь

между пародонтитом и окклюзионной болезнью периферических артерий, являющейся проявлением системного атеросклероза [46]. В исследовании D.H. Cho и соавт. (2020) также установлена связь заболеваний периферических артерий и пародонтита — заболеваемость на 1000 человеко-лет составила 2,40 у пациентов с пародонтитом и 2,08 у сопоставимых контрольных групп. Коэффициент риска (HR) PAD в группе пародонтита по сравнению с таковым в сопоставимой группе составил 1,15 (95% доверительный интервал 1,07–1,23) [48].

В одном из последних метаанализов изучен риск возникновения ACVDs у людей с болезнями пародонта в рандомизированных контролируемых исследованиях и лонгитюдных когортных исследованиях [49]. Тридцать лонгитюдных когортных исследований были допущены к метаанализу. Риск ACVDs был значительно выше у пациентов с болезнями пародонта (относительный риск (OR) 1,20; 95% ДИ 1,14–1,26), при этом он не различался в зависимости от клинического диагноза болезнью пародонта (OR 0,97; 95% ДИ 0,87–1,07) и был выше у мужчин (OR 1,16; 95% ДИ 1,08–1,25) и при тяжелой форме болезней пародонта (OR 1,25; 95% ДИ 1,15–1,35). Среди всех типов ССЗ при болезнях пародонта риск инсульта был самым высоким (OR 1,24; 95% ДИ 1,12–1,38), риск ИБС также был повышен (OR 1,14; 95% ДИ 1,08–1,21). Авторами был сделан вывод об умеренном, но стабильно повышенном риске ACVDs, связанным с полом и тяжестью болезней пародонта.

В ряде работ были получены данные, свидетельствующие о том, что лечение болезней пародонта может облегчить симптомы ACVDs и воспаление, соответственно связь между этими заболеваниями может быть двунаправленной [50, 51]. В одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с параллельным дизайном, включающем пациентов со стабильной ИБС и пародонтитом, было показано, что нехирургическое лечение пародонтита приводит к снижению уровней С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и IL-8 только у пациентов с высоким уровнем СРБ [52]. В рандомизированном контролируемом исследовании показано, что лечение заболеваний пародонта улучшает функцию эндотелия у пациентов с недавним инфарктом миокарда, но без улучшения клинических проявлений [53].

Но существуют и другие результаты. Так, по данным G. Seinost и соавт. (2020) и A. Okada и соавт. (2021), лечение пародонта в течение трех месяцев не обеспечило улучшения функ-

ции эндотелия, хотя состояние пародонта улучшилось. Не было отмечено никаких изменений сосудистых биомаркеров, не наблюдалось различий в поглощении 18F-ФДГ в сонных, подвздошных, бедренных и подколенных артериях [54, 55]. Изучение влияния лечения пародонта на эндотелиальную функцию, измеренную с помощью опосредованной потоком дилатации плечевой артерии, у пациентов с недавним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (одноцентровое рандомизированное исследование с параллельной группой), показало, что в группе вмешательства все параметры здоровья пародонта значительно улучшились в течение шести месяцев ( $p < 0,001$  для всех параметров), в то время как маркеры воспаления в обеих группах показали незначительные различия за период исследования [56]. Не было установлено также, что пародонтит является независимым фактором риска возникновения новых сердечно-сосудистых осложнений после операции аортокоронарного шунтирования [57].

Таким образом, причинно-следственная связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза остается спорной.

### **Связь заболеваний пародонта и артериальной гипертензии**

Артериальная гипертензия является распространенным хроническим заболеванием. Высокое кровяное давление — ведущий фактор риска развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, атеросклероза, аневризм аорты, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности и других заболеваний. Кровяное давление остается повышенным примерно у 50% всех пациентов с артериальной гипертензией, получающих лечение. Причины столь высокой распространенности артериальной гипертензии и плохого ее контроля включают, прежде всего, достаточно низкую социальную осведомленность о классических факторах ее возникновения и несоблюдение терапевтических рекомендаций [58, 59].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли воспаления в развитии артериальной гипертензии. В частности при артериальной гипертензии была продемонстрирована активация иммунных клеток [60]. Показано, что пародонтит участвует в патогенезе системной артериальной гипертензии посредством хронического воспаления [61]. Таким образом, хронические воспалительные заболевания, и в частности пародонтит, могут

служить субстратом для прогипертензивного воспаления.

Пародонтит и артериальная гипертензия имеют общие специфические социальные, экономические и даже некоторые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как эндотелиальная дисфункция и системное воспаление [62]. Появляющиеся данные экспериментов на животных указывают на то, что активация иммунной системы, вызванная *P. gingivalis*, способствует развитию не только сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции, но и артериальной гипертензии [51]. Было также высказано предположение, что прямое воздействие микробов полости рта на сосудистую систему влияет на артериальное давление (АД) через потенциальные взаимодействия циркулирующих бактерий с эндотелием сосудов [50].

Несмотря на установленную в ряде исследований связь между пародонтитом и высоким кровяным давлением [63], S. Surma и соавт. (2021) в представленном обзоре литературы и клинических испытаний сообщают о противоречивых результатах [58].

В небольших интервенционных исследованиях сделан вывод о том, что пародонтальная терапия может привести к снижению АД. Однако по данным метаанализа E. Munoz Aguilera (2020) только 5 из 12 интервенционных исследований подтвердили снижение АД после пародонтальной терапии. При этом было показано, что у пациентов с пародонтитом вероятность развития артериальной гипертензии в 1,68 раза выше [51].

M. Czesnikiewicz-Guzik и соавт. (2019) изучали природу связи между пародонтитом и артериальной гипертензией, используя два экспериментальных подхода [64]:

- двухвыборочный менделевский рандомизационный анализ среди 750 000 участников исследований ассоциации кровяного давления с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусах SIGLEC5, DEFA1A3, MTND1P5 и LOC107984137, связанных с периодонтитом, чтобы выяснить их влияние на кровяное давление;
- проведение рандомизированного контролируемого исследования нехирургической пародонтальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией с использованием 24-часового амбулаторного мониторинга АД в качестве первичного результата.

Была показана значительная взаимосвязь между SNP, связанными с пародонтитом, и фенотипами АД. Далее 101 пациент с артери-

альной гипертензией с умеренным/тяжелым пародонтитом был рандомизирован для интенсивного лечения пародонта (n=50) и в контрольную группу (n=51), проводился анализ среднего амбулаторного 24-часового систолического АД (САД). Интенсивное лечение пародонтита улучшило состояние пародонта через 2 месяца по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось значительным снижением среднего САД (средняя разница — 11,1 мм рт.ст.; 95% ДИ 6,5–15,8;  $p<0,001$ ). Снижение САД коррелировало с улучшением состояния пародонта. Диастолическое АД и эндотелиальная функция (опосредованная потоком дилатация) также были улучшены. Эти сердечно-сосудистые изменения сопровождались снижением циркулирующих IFN- $\gamma$  и IL-6, а также активированных (CD38+) и иммуносенсибилизированных (CD57+CD28null) CD8+Т-клеток, ранее вовлеченных в артериальную гипертензию. Улучшение состояния пародонта после лечения было напрямую связано с улучшением профиля АД в течение 24 часов. Эти эффекты сопровождались снижением уровней системных прогипертензивных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-17A и TNF $\alpha$ ), а также активированных (CD38+) и иммуносенсибилизированных дисрегулируемых CD57+/CD28null CD8+Т-клеток [51]. Был сделан вывод о наличии причинно-следственной связи между пародонтитом и артериальной гипертензией [64].

Последние данные подтверждают, что связь между пародонтитом и артериальной гипертензией не зависит от общих факторов риска и может расцениваться как причинно-следственная. Системное воспаление низкой степени и окислительно-восстановительный дисбаланс, в частности, представляют собой основные механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи. Дисфункция нейтрофилов, дисбаланс подтипов Т-клеток, дисбактериоз полости рта и кишечника, гиперэкспрессия провоспалительных генов и усиление симпатического оттока — вот некоторые из вовлеченных патогенетических событий. Кроме того, общие генетические основы могут формировать иммунный профиль в отношении этого клинического фенотипа, предлагая обоснование потенциальных терапевтических и профилактических стратегий, представляющих интерес для общественного здравоохранения [59].

Таким образом, по мнению большинства исследователей пародонтит может представлять собой модифицируемый фактор риска развития артериальной гипертензии [51]. При принятии доказательств причинно-следственной связи

между артериальной гипертензией и воспалительными заболеваниями пародонта их лечение будет играть важную роль в профилактике артериальной гипертензии и ее осложнений [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих эпидемиологических и когортных исследованиях была установлена связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время подтверждено, что пародонтит и ССЗ атеросклеротического генеза связаны общими воспалительными путями [65]. Повышенное количество тромбоцитов и повышенный уровень С-реактивного белка являются показателями системного воспаления, которое наблюдалось как при болезнях пародонта, так и при ССЗ атеросклеротического генеза [66]. Был поставлен вопрос: влияет ли одно заболевание на патогенез другого?

Учитывая, что профилактика или лечение заболеваний пародонта в ряде случаев могут снизить риск сердечно-сосудистых событий, это направление исследований имеет потенциально важные клинические последствия. Однако результаты рандомизированных клинических исследований о влиянии лечения пародонта на прогрессирование ССЗ противоречивы.

Причинно-следственные связи в проведенных исследованиях подтверждены не были. Для того чтобы связь можно было назвать причинно-следственной, фактические «причина и следствие» должны быть определены с помощью очень строгого набора критериев [67]. При этом необходимо учитывать, что рандомизированные клинические исследования дают наиболее убедительные доказательства причинно-следственной связи, а не случайного результата [18].

По результатам проведенного изучения англоязычной литературы, причинно-следственная связь была установлена только между пародонтитом и артериальной гипертензией в исследовании М. Czesnikiewicz-Guzik и соавт. (2019), проводивших клиническое испытание (ClinicalTrials.gov: NCT02131922) на большой когорте пациентов с артериальной гипертензией [64], и в исследовании R. Del Pinto и соавт. (2020) [59].

Поскольку благоприятное воздействие пародонтальной терапии на здоровье сердечно-сосудистой системы становится все более очевидным, лечение заболеваний пародонта может стать новым подходом к улучшению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии. Лекция. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 59–62.
2. Василенко В.С., Антонова И.Н., Семенова Ю.Б. и др. Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов. Крымский терапевтический журнал. 2021; 2: 72–6.
3. Гончар Н.В., Авакян А.А., Чупрова С.Н., Слизовский Н.В. Изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков с проявлениями метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30.
4. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12.
5. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(4): 5–13.
6. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 84–101.
7. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.Ю. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 3–7.
8. Mahase E. Cancer overtakes CVD to become leading cause of death in high income countries. BMJ. 2019; 366: l5368. DOI: 10.1136/bmj.l5368.
9. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — A comprehensive review. J. Clin. Periodontol. 2017; 44 (Suppl. S18): S94–105. DOI: 10.1111/jcpe.12677.
10. Masi S., D’Aiuto F., Deanfield J. Cardiovascular prevention starts from your mouth. Eur Heart J. 2019; 40(14): 1146–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz060.
11. Kapila Y.L. Oral health’s inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. Periodontol 2000. 2021; 87(1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398.
12. Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.

13. Wang L.C., Gu A.Q., Sun C.L. et al. Cross-Sectional Study of Factors Correlated to Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetic Retinopathy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34(3): 1235–40.
14. Li S., Tang X., Luo Y. et al. Impact of Long-Term Glucose Variability on Coronary Atherosclerosis Progression in Patients with Type 2 Diabetes: A 2.3 Year Follow-up Study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2020; 19(1): 146. DOI: 10.1186/s12933-020-01126-0.
15. Parada-Turska J., Wójcicka G., Beltowski J. Paraoxonase 1 Phenotype and Protein N-Homocysteinylation in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Cardiovascular Disease. *Antioxidants*. 2020; 9(9): 899. DOI: 10.3390/antiox9090899.
16. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J. Clin. Periodontol*. 2020; 47(3): 268–88. DOI: 10.1111/jcpe.13189.
17. Revisited Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: *Front Cardiovasc Med*. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
18. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg*. 2020; 54(1): 32–41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533822/>
19. Bengtsson V.W., Persson G.R., Berglund J.S., Renvert S. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. *Clinical Oral Investigations*. 2021; 25(6): 4085–95. DOI: 10.1007/s00784-020-03739-x.
20. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
21. Колесникова Л.Р., Погодина А.В., Валяевская О.В. и др. Артериальная гипертензия и болезни полости рта у подростков. *Стоматология*. 2020; 99(6): 48–54. DOI: 10.17116/stomat20209906148.
22. Грудянов А.И., Аврамова Т.В. Изучение взаимосвязи между пародонтальным статусом и кардиоваскулярной системой согласно клиническим и лабораторным данным. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2019; 1: 9–12.
23. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Оценка прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у лиц с артериальной гипертензией и воспалительными процессами ротовой полости. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2021; 9, 1(26): 49–58. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-49-58.
24. Аврамова Т.В., Грудянов А.И., Ткачева О.Н. Оценка воспалительных заболеваний тканей пародонта как одного из кардиоваскулярных факторов риска. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019; 7(23): 28–33.
25. Янушевич О.О., Васюк Ю.А., Арутюнов С.Д. и др. Клинико-инструментальные взаимосвязи показателей суточного мониторингирования артериального давления и регионарного кровотока при заболеваниях пародонта. Часть 2. *Российская стоматология*. 2019; 12(1): 3–8. DOI: 10.17116/rosstomat2019120113.
26. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2021; 9, 1(26): 39–48. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-39-48.
27. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 766560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560.
28. Pardo A., Signoriello A., Signoretto C. et al. Detection of periodontal pathogens in oral samples and cardiac specimens in patients undergoing aortic valve replacement: A pilot study. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(17): 3874. DOI: 10.3390/jcm10173874.
29. Peron D., Prates R.A., Antonio E.L. et al. A common oral pathogen Porphyromonas gingivalis induces myocarditis in rats. *Journal of Clinical Periodontology*. 2022; 23. DOI: 10.1111/jcpe.13595. Online ahead of print. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13595>.
30. Miricescu D., Totan A., Stanescu I.-I. et al. Periodontal disease and systemic health. *Rom. Med. J*. 2019; 66(3): 197–201.
31. Hajishengallis G. Oral bacteria and leaky endothelial junctions in remote extraoral sites. *The FEBS Journal*. 2021; 288(5): 1475–8. DOI: 10.1111/febs.15510.
32. Ning W., Ma Y., Li S. et al. Shared Molecular Mechanisms between Atherosclerosis and Periodontitis by Analyzing the Transcriptomic Alterations of Peripheral Blood Monocytes. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2021; 3: 2021: 1498431. DOI: 10.1155/2021/1498431.
33. Philips K.H., Zhang S., Moss K. et al. Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. *J Am Dent Assoc*. 2021; 152(1): 25–35. DOI: 10.1016/j.adaj.2020.09.002.
34. Jiménez-Sánchez M.C., Cabanillas-Balsera D., Areal-Quecuty V. et al. Cardiovascular Diseases and Apical Periodontitis: Association Not Always Implies Causality. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2020; 25(5): e652–e659. DOI: 10.4317/medoral.23665.
35. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of galectin-3 levels as a source of coronary heart disease risk during periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2021; 56(3): 597–605. DOI: 10.1111/jre.12860.

36. Ji S., Choi Y. Microbial and Host Factors That Affect Bacterial Invasion of the Gingiva. *J. Dent. Res.* 2020; 99(9): 1013–20. DOI: 10.1177/0022034520922134.
37. Taşdemir İ., Erbak Yılmaz H., Narin F., Sağlam M. Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research.* 2020; 55(5): 622–30. DOI: 10.1111/jre.12748.
38. Yamamoto T., Eguchi T. Heat Shock Proteins and Periodontitis — Cross-Reaction Between Bacterial and Human HSP in Periodontal Infection Linking with Cardiovascular Diseases. In *Heat Shock Proteins in Inflammatory Diseases*. Springer, Cham. 2020: 19–32.
39. Esteves-Lima R.-P., Reis C.-S., Santirocchi-Júnior F. et al. Association between Periodontitis and Serum C-Reactive Protein Levels. *J. Clin. Exp. Dent.* 2020; 12(9): 838. DOI: 10.4317/jced.57041.
40. Montero E., López M., Vidal H. et al. Impact of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22(11): 2120–32. DOI: 10.1111/dom.14131.
41. Rodean I.P., Lazăr L., Halatiu V.B. et al. Periodontal Disease Is Associated with Increased Vulnerability of Coronary Atheromatous Plaques in Patients Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography-Results from the Atherodent Study. *J Clin Med.* 2021; 10(6): 1290. DOI: 10.3390/jcm10061290.
42. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics.* 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
43. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
44. Wojtkowska A., Zapolski T., Wysokińska-Miszczuk J., Wysokiński A.P. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health.* 2021; 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12903-020-01356-4.
45. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of endo-thelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1652. DOI: 10.1038/s41598-020-58585-4.
46. Jacobi N., Walther C., Borof K. et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Med.* 2021; 10(10): 2048. DOI: 10.3390/jcm10102048.
47. Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Is There Cause for Consideration? *Microorganisms.* 2019; 7(10): 424. DOI: 10.3390/microorganisms7100424.
48. Cho D.H., Song I.S., Choi J., Gwon J.G. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. *Atherosclerosis.* 2020; 297: 96–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012.
49. Larvin H., Kang J., Aggarwal V.R. et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res.* 2021; 7(1): 109–22. DOI: 10.1002/cre2.336.
50. Czesnikiewicz-Guzik M., D’Aiuto F., Deanfield J.E. Understanding residual inflammatory risk sheds new light on the clinical importance of periodontitis in cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020; 41(7): 818–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa107.
51. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(1): 28–39. DOI: 10.1093/cvr/cvz201.
52. Nocini R., Favalaro E.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020; 31(6): 339–45. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000928.
53. Lobo M.G., Schmidt M.M., Lopes R.D. et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2020; 71: 76–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.08.012.
54. Seinost G., Horina A., Arefnia B. et al. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2020; 313: 60–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019.
55. Okada A., Murata T., Matin K. et al. Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021; 16(9): e0257247. DOI: 10.1371/journal.pone.0257247.
56. Gugnani N., Gugnani S. Can treatment of severe periodontitis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction improve endothelial function? *Evid Based Dent.* 2021; 22(1): 5–7. DOI: 10.1038/s41432-021-0157-3.
57. Reichert S., Schulz S., Friebe L. et al. Is Periodontitis a Predictor for an Adverse Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Pilot Study. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 818. DOI: 10.3390/jcm10040818.
58. Surma S., Romańczyk M., Witalińska-Łabuzek J. et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23(5): 1–14. DOI: 10.1007/s11906-021-01140-x.
59. Del Pinto R., Pietropaoli D., Munoz-Aguilera E. et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Cau-

- sal? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020; 27(4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z.
60. Rami A.Z.A., Hamid A.A., Anuar N.N.M. et al. Exploring the Relationship of Perivascular Adipose Tissue Inflammation and the Development of Vascular Pathologies. *Mediators Inflamm.* 2022; 8; 2022: 2734321. DOI: 10.1155/2022/2734321.
  61. Pietropaoli D., Del Pinto R., Ferri C. et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol.* 2019; 90(8): 866–76. DOI: 10.1002/JPER.19-0046.
  62. Martinez-Garcia M., Hernandez-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Front Physiol.* 2021; 12: 709438. DOI: 10.3389/fphys.2021.709438.
  63. Messing M., de Souza L.C., Cavallo F. et al. Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. *J Endod.* 2019; 45(2): 104–10. DOI: 10.1016/j.joen.2018.10.014.
  64. Czesnikiewicz-Guzik M., Osmenda G., Siedlinski M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J.* 2019; 40(42): 3459–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz646.
  65. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(6): 1414. DOI: 10.3390/ijms20061414.
  66. Sun W., Wu Y., Gao M. et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kappaB/TGF-beta pathway in HL-1 cells. *Bioscience Reports.* 2019; 39(8): BSR20190888. DOI: 10.1042/bsr20190888.
  67. Brunette D.M. Causation, association and oral health — systemic disease connections. In: *The oral systemic health connection*, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014: 13–26. URL: <https://www.tannlegetidende.no/asset/2015/P15-07-678-9.pdf>.
  - system in adolescents with manifestations of metabolic syndrome]. *Pediatr.* 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30. (in Russian).
  4. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnykh arterij. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12.
  5. Ivanov D.O., Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. i dr. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela i ozhireniya u detej i podrostkov v Sankt-Peterburge: ocenka riskov razvitiya metabolicheskogo sindroma. *Pediatr.* 2021; 12(4): 5–13.
  6. Fominyh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulu-nov Z.H. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshenyye i nereshennyye voprosy [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2019; 1(1): 84–101. (in Russian).
  7. Shheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeeva M.Yu. Sostojanie kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nym ateroskleroticheskim porazheniem razlichnykh sosudistykh bassejnov. *Medicina: teorija i praktika.* 2017; 2(3): 3–7. (in Russian).
  8. Mahase E. Cancer overtakes CVD to become leading cause of death in high income countries. *BMJ.* 2019; 366: l5368. DOI: 10.1136/bmj.l5368.
  9. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — A comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44 (Suppl. S18): S94–105. DOI: 10.1111/jcpe.12677.
  10. Masi S., D'Aiuto F., Deanfield J. Cardiovascular prevention starts from your mouth. *Eur Heart J.* 2019; 40(14): 1146–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz060.
  11. Kapila Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol* 2000. 2021; 87(1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398.
  12. Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
  13. Wang L.C., Gu A.Q., Sun C.L. et al. Cross-Sectional Study of Factors Correlated to Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetic Retinopathy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34(3): 1235–40.
  14. Li S., Tang X., Luo Y. et al. Impact of Long-Term Glucose Variability on Coronary Atherosclerosis Progression in Patients with Type 2 Diabetes: A 2.3 Year Follow-up Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19(1): 146. DOI: 10.1186/s12933-020-01126-0.
  15. Parada-Turska J., Wójcicka G., Beltowski J. Paraoxonase 1 Phenotype and Protein N-Homocysteinylolation in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Cardiovascular Disease. *Antioxidants.* 2020; 9(9): 899. DOI: 10.3390/antiox9090899.

## REFERENCES

1. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A. Zavgorodnyaya M.V. Patogenez arterial'noj gipertenzii. [Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture)]. *Lekciya. Russian Biomedical Research.* 2020; 5(3): 59–62. (in Russian).
2. Vasilenko V.S., Antonova I.N., Semenova Yu.B. i dr. Vospalitel'nye zabolevaniya paradonta kak kardiovaskuljarnyj faktor riska u sportsmenov. *Krymskij terapevticheskij zhurnal.* 2021; 2: 72–6. (in Russian).
3. Gonchar N.V., Avakyan A.A., Chuprova S.N., Slizovskij N.V. Izmeneniya morfofunkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy u podrostkov s proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Changes in the morphofunctional state of the cardiovascular

16. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47(3): 268–88. DOI: 10.1111/jcpe.13189.
17. Revisited Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: *Front Cardiovasc Med.* 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
18. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020; 54(1): 32–41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533822/>
19. Bengtsson V.W., Persson G.R., Berglund J.S., Renvert S. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. *Clinical Oral Investigations.* 2021; 25(6): 4085–95. DOI: 10.1007/s00784-020-03739-x.
20. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics.* 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
21. Kolesnikova L.R., Pogodina A.V., Valyavskaya O.V. i dr. Arterial'naya gipertenziya i bolezni polosti rta u podrostkov [Arterial hypertension and oral diseases in adolescents]. *Stomatologiya.* 2020; 99(6): 48–54. DOI: 10.17116/stomat20209906148. (in Russian).
22. Grudyanov A.I., Avraamova T.V. Izucheniye vzaimosvyazi mezhdu parodontal'nym statusom i kardiovaskulyarnoy sistemoy soglasno klinicheskim i laboratornym dannym [Study of the relationship between periodontal status and the cardiovascular system according to clinical and laboratory data]. *Aktual'nyye problemy meditsiny i biologii.* 2019; 1: 9–12. (in Russian).
23. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Partsernyak S.A. i dr. Otsenka prognozirovaniya serdechno-sosudistyykh riskov u lits s arterial'noy gipertenziyey i vospalitel'nymi protsessami rotovoy polosti [Evaluation of prediction of cardiovascular risks in persons with arterial hypertension and inflammatory processes in the oral cavity]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2021; 9, 1(26): 49–58. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-49-58. (in Russian).
24. Avraamova T.V., Grudyanov A.I., Tkacheva O.N. Otsenka vospalitel'nykh zabollevaniy tkaney parodonta kak odnogo iz kardiovaskulyarnykh faktorov riska [Evaluation of inflammatory diseases of periodontal tissues as one of the cardiovascular risk factors International]. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabollevaniy.* 2019; 7(23): 28–33. (in Russian).
25. Yanushevich O.O., Vasyuk Yu.A., Arutyunov S.D. i dr. Kliniko-instrumental'nyye vzaimosvyazi pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya i regionarnogo krovotoka pri zabollevaniyakh parodonta [Clinical and instrumental relationships between indicators of daily monitoring of blood pressure and regional blood flow in periodontal diseases]. *Chast' 2. Rossiyskaya stomatologiya.* 2019; 12(1): 3–8. DOI: 10.17116/rosstomat2019120113. (in Russian).
26. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Partsernyak S.A. i dr. Obshchnost' patogenezu serdechno-sosudistyykh zabollevaniy i vospalitel'nykh protsessov polosti rta i chelyustno-litsevoy oblasti s pozitsiy vzaimosvyazi sistemnykh provospalitel'nykh biomarkerov [Generality of the pathogenesis of cardiovascular diseases and inflammatory processes in the oral cavity and maxillo-facial region from the standpoint of the relationship of systemic pro-inflammatory biomarkers]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2021; 9, 1(26): 39–48. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-39-48 (in Russian).
27. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. *Frontiers in immunology.* 2021; 12: 766560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560.
28. Pardo A., Signoriello A., Signorello C. et al. Detection of periodontal pathogens in oral samples and cardiac specimens in patients undergoing aortic valve replacement: A pilot study. *Journal of clinical medicine.* 2021; 10(17): 3874. DOI: 10.3390/jcm10173874.
29. Peron D., Prates R.A., Antonio E.L. et al. A common oral pathogen Porphyromonas gingivalis induces myocarditis in rats. *Journal of Clinical Periodontology.* 2022; 23. DOI: 10.1111/jcpe.13595. Online ahead of print. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13595>.
30. Miricescu D., Totan A., Stanescu I.-I. et al. Periodontal disease and systemic health. *Rom. Med. J.* 2019; 66(3): 197–201.
31. Hajishengallis G. Oral bacteria and leaky endothelial junctions in remote extraoral sites. *The FEBS Journal.* 2021; 288(5): 1475–8. DOI: 10.1111/febs.15510.
32. Ning W., Ma Y., Li S. et al. Shared Molecular Mechanisms between Atherosclerosis and Periodontitis by Analyzing the Transcriptomic Alterations of Peripheral Blood Monocytes. *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* 2021; 3; 2021: 1498431. DOI: 10.1155/2021/1498431.
33. Philips K.H., Zhang S., Moss K. et al. Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. *J Am Dent Assoc.* 2021; 152(1): 25–35. DOI: 10.1016/j.adaj.2020.09.002.
34. Jiménez-Sánchez M.C., Cabanillas-Balsera D., Areal-Quecuty V. et al. Cardiovascular Diseases and Apical Periodontitis: Association Not Always Implies Causality. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2020; 25(5): e652–e659. DOI: 10.4317/medoral.23665.
35. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of galectin-3 levels as a source of coronary heart disease risk during periodontitis. *Journal of Periodontal Research.* 2021; 56(3): 597–605. DOI: 10.1111/jre.12860.
36. Ji S., Choi Y. Microbial and Host Factors That Affect Bacterial Invasion of the Gingiva. *J. Dent. Res.* 2020; 99(9): 1013–20. DOI: 10.1177/0022034520922134.

37. Taşdemir İ., Erbak Yılmaz H., Narin F., Sağlam M. Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*. 2020; 55(5): 622–30. DOI: 10.1111/jre.12748.
38. Yamamoto T., Eguchi T. Heat Shock Proteins and Periodontitis — Cross-Reaction Between Bacterial and Human HSP in Periodontal Infection Linking with Cardiovascular Diseases. In *Heat Shock Proteins in Inflammatory Diseases*. Springer, Cham. 2020: 19–32.
39. Esteves-Lima R.-P., Reis C.-S., Santirocchi-Júnior F. et al. Association between Periodontitis and Serum C-Reactive Protein Levels. *J. Clin. Exp. Dent*. 2020; 12(9): 838. DOI: 10.4317/jced.57041.
40. Montero E., López M., Vidal H. et al. Impact of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2020; 22(11): 2120–32. DOI: 10.1111/dom.14131.
41. Rodean I.P., Lazăr L., Halatiu V.B. et al. Periodontal Disease Is Associated with Increased Vulnerability of Coronary Atheromatous Plaques in Patients Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography-Results from the Atherodent Study. *J Clin Med*. 2021; 10(6): 1290. DOI: 10.3390/jcm10061290.
42. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
43. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Probl Cardiol*. 2021; 46(3): 100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
44. Wojtkowska A., Zapolski T., Wysokińska-Miszczuk J., Wysokiński A.P. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12903-020-01356-4
45. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1652. DOI: 10.1038/s41598-020-58585-4.
46. Jacobi N., Walther C., Borof K. et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Med*. 2021; 10(10): 2048. DOI: 10.3390/jcm10102048.
47. Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*. 2019; 7(10): 424. DOI: 10.3390/microorganisms7100424.
48. Cho D.H., Song I.S., Choi J., Gwon J.G. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2020; 297: 96–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012.
49. Larvin H., Kang J., Aggarwal V.R. et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2021; 7(1): 109–22. DOI: 10.1002/cre2.336.
50. Czesnikiewicz-Guzik M., D'Aiuto F., Deanfield J.E. Understanding residual inflammatory risk sheds new light on the clinical importance of periodontitis in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020; 41(7): 818–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa107.
51. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(1): 28–39. DOI: 10.1093/cvr/cvz201.
52. Nocini R., Favalaro E.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020; 31(6): 339–45. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000928.
53. Lobo M.G., Schmidt M.M., Lopes R.D. et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2020; 71: 76–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.08.012.
54. Seinost G., Horina A., Arefnia B. et al. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2020; 313: 60–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019.
55. Okada A., Murata T., Matin K. et al. Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial. *PLoS One*. 2021; 16(9): e0257247. DOI: 10.1371/journal.pone.0257247.
56. Gugnani N., Gugnani S. Can treatment of severe periodontitis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction improve endothelial function? *Evid Based Dent*. 2021; 22(1): 5–7. DOI: 10.1038/s41432-021-0157-3.
57. Reichert S., Schulz S., Friebe L. et al. Is Periodontitis a Predictor for an Adverse Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021; 10(4): 818. DOI: 10.3390/jcm10040818.
58. Surma S., Romańczyk M., Witalińska-Łabuzek J. et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep*. 2021; 23(5): 1–14. DOI: 10.1007/s11906-021-01140-x.
59. Del Pinto R., Pietropaoli D., Munoz-Aguilera E. et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? *High Blood Press Cardiovasc Res*. 2020; 27(4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z.
60. Rami A.Z.A., Hamid A.A., Anuar N.N.M. et al. Exploring the Relationship of Perivascular Adipose Tissue

- Inflammation and the Development of Vascular Pathologies. *Mediators Inflamm.* 2022; 8; 2022: 2734321. DOI: 10.1155/2022/2734321.
61. Pietropaoli D., Del Pinto R., Ferri C. et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol.* 2019; 90(8): 866–76. DOI: 10.1002/JPER.19-0046.
62. Martinez-Garcia M., Hernandez-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Front Physiol.* 2021; 12: 709438. DOI: 10.3389/fphys.2021.709438.
63. Messing M., de Souza L.C., Cavallo F. et al. Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. *J Endod.* 2019; 45(2): 104–10. DOI: 10.1016/j.joen.2018.10.014.
64. Czesnikiewicz-Guzik M., Osmenda G., Siedlinski M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J.* 2019; 40(42): 3459–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz646.
65. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(6): 1414. DOI: 10.3390/ijms20061414.
66. Sun W., Wu Y., Gao M. et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kappaB/TGF-beta pathway in HL-1 cells. *Bioscience Reports.* 2019; 39(8): BSR20190888. DOI: 10.1042/bsr20190888.
67. Brunette D.M. Causation, association and oral health — systemic disease connections. In: *The oral systemic health connection*, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014: 13–26. URL: <https://www.tannlegetidende.no/asset/2015/P15-07-678-9.pdf>.

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ (ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ)

© Виктор Николаевич Федорец<sup>1</sup>, Ирина Владиславовна Вологодина<sup>2</sup>,  
Владимир Станиславович Василенко<sup>1</sup>, Елена Григорьевна Порошина<sup>3</sup>,  
Лариса Анатольевна Красильникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Пискаревский пр., 47

**Контактная информация:** Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-6035-3185

**Для цитирования:** Федорец В.Н., Вологодина И.В., Василенко В.С., Порошина Е.Г., Красильникова Л.А. Фибрилляция предсердий у пациентов с онкологическим заболеванием (по данным анализа литературных источников) // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.43.39.002>

Поступила: 20.11.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ.** Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. С помощью баз данных Elibrary.ru, PubMed, Scopus и сетевого приложения ResearchGate был проведен всесторонний поиск публикаций, анализирующих взаимосвязь фибрилляции предсердий и онкологических заболеваний. В обзоре литературы рассмотрено 45 публикаций о распространенности ФП у онкологических больных, влиянии противоопухолевых препаратов и других методов лечения на данную группу пациентов. В число подобных статей входят клинические рекомендации, согласованные мнения экспертов и ранее опубликованные обзоры литературы. Рекомендации по менеджменту фибрилляции предсердий у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, изложены с позиции уровней и классов доказательности Рекомендаций по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (2022).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий; онкологические больные; кардиотоксичность.

## ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CANCER (ANALYSIS OF LITERARY SOURCES)

© Victor N. Fedorets<sup>1</sup>, Irina V. Vologdina<sup>2</sup>, Vladimir S. Vasilenko<sup>1</sup>,  
Elena G. Poroshina<sup>3</sup>, Larisa A. Krasil'nikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>2</sup> A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. Leningradskaya str., 70, Pesochny, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevsky pr., 47, Saint-Petersburg, Russian Federation, 195067

**Contact information:** Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-6035-3185

**For citation:** Fedorets VN, Vologdina IV, Vasilenko VS, Poroshina EG, Krasil'nikova LA. Atrial fibrillation in patients with cancer (analysis of literary sources). Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):17-27. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.43.39.002>

Received: 20.11.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT.** Atrial fibrillation is one of the most common and prognostically unfavorable complications of the cardiovascular system diseases. A comprehensive search was conducted using the databases Elibrary ru, PubMed, Scopus and the ResearchGate network application for analyzing the relationship of atrial fibrillation and oncological diseases. The literature review reviewed 45 publications on the prevalence of AF in cancer patients, the effect of antitumor drugs and other treatment methods on this group of patients. Analyzed articles include clinical recommendations, consensus expert opinions, and previously published literature reviews. Recommendations for the management of atrial fibrillation in patients receiving anticancer treatment are presented from the perspective of the levels and classes of evidence of the 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology.

**KEY WORDS:** atrial fibrillation; cancer patients; cardiotoxicity.

## ВВЕДЕНИЕ

Достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний привели к значительному снижению общей смертности у онкологических больных [4, 19, 37]. Одновременно с этим лечение онкологических заболеваний с помощью новых технологий нередко приводит к развитию серьезных осложнений со стороны других органов и систем. Повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему (кардиотоксичность) с развитием аритмий является одним из серьезных осложнений противоопухолевой терапии [6, 7, 9, 19, 30, 45]. Во всем мире фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся и прогностически неблагоприятным осложнением многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным международной статистики частота встречаемости ФП у взрослого населения составляет от 2 до 4% [13, 30]. Ожидается рост распространенности в 2,3 раза из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом, а также ввиду активного поиска недиагностированной ФП [31, 39]. ФП ассоциируется более чем с трехкратным увеличением риска смерти и является одной из основных причин инсульта, характеризуется тяжелым и рецидивирующим течением и часто приводит к смерти или инвалидизации больных [13, 31]. Помимо возраста, который служит ведущим фактором риска ФП, важную роль в развитии этой аритмии играют многие сопутствующие заболевания. В первую очередь к таким заболеваниям и их осложнениям относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна [3]. По характеру течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная. Любой впервые диагностированный эпизод ФП вне зависимости от длительности и выраженности симптомов считают впервые выяв-

ленной ФП. Для подтверждения диагноза необходимо документировать ФП на электрокардиограмме (ЭКГ). Отсутствие видимых повторяющихся волн *P* и нерегулярные *R-R* интервалы (если нет нарушения атриовентрикулярного проведения) на стандартной 12-канальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ  $\geq 30$  с является диагностическим подтверждением клинической ФП (уровень доказательности IB) [40]. Риск развития ФП выше у пациентов старше 65 лет и/или с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 12, 23]. У онкологических больных ФП может быть обусловлена самим онкологическим процессом, проводимой химиолучевой терапией и/или хирургическим вмешательством [1, 9, 10, 20]. Во время лечения рака ФП может возникать с частотой от 2 до 16% в зависимости от множества вышеперечисленных факторов [5, 6, 20, 29, 30, 44]. Хирургические вмешательства по поводу рака связаны с переменной частотой возникновения ФП. Самая высокая частота, о которой сообщается, выявлена при операциях на легких и колеблется от 6 до 32%. Высокая частота встречаемости ФП зарегистрирована также в случаях, не связанных с торакальной хирургией (например, 4–5% после колэктомии) [20]. ФП сопровождается нарушением сократимости сердечной мышцы с развитием сердечной недостаточности как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Такая аритмия наблюдается у 20–30% пациентов и вызывает дополнительное ухудшение прогноза для жизни [25]. В исследованиях было показано, что, несмотря на то что при любом раке увеличен риск ФП по сравнению с контрольной группой, этот риск зависит от локализации онкологического процесса и стадии [21, 44]. Данная аритмия может проявляться либо как впервые диагностированная ФП, либо как рецидив пароксизмальной формы ФП. Следует отметить недостаточно высокую доказательную базу по ведению онкологических больных с ФП. Далее рассмотрим клинические особенности и терапевтические подходы к лечению таких больных.

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Прием многих противоопухолевых препаратов был связан с повышенным риском развития ФП как с точки зрения возникновения, так и рецидива ФП [45]. В связи с тем, что онкология как наука стремительно развивается, безусловно, этот список будет пополняться. Достоверных данных об участии противоопухолевых препаратов в индуцировании ФП в доступной литературе мало. Используя базу данных отчетов Всемирной организации здравоохранения о безопасности отдельных случаев, J. Alexandre и соавт. (2018) провели статистический анализ 176 противоопухолевых препаратов для выявления связи между ними и ФП [11]. Было обнаружено 19 противоопухолевых препаратов, прием которых связывают со значительным увеличением риска возникновения ФП (табл. 1). ФП может возникнуть сразу после начала лечения или через несколько недель или даже месяцев [32, 43]. У пожилых пациентов пароксизмальная форма ФП нередко длительно протекает бессимптомно [2, 8]. Патологические механизмы ФП, ассоциированной с раком, сложны и связаны с множеством причин. Схема потенциальных патогенетических связей между раком и ФП представлена на рисунке 1. У онкологических больных ФП может представлять собой коморбидное состояние, поскольку у этих пациентов есть несколько общих факторов, предрасполагающих к появлению: пожилой возраст, нарушения электролитного баланса, гипоксия и метаболические нарушения. Воздействие химиотерапевтических препаратов приводит к электрофизиологическому ремоделированию миокарда в виде нарушения оттока ионов калия, быстро активируемого исходящего калиевого тока, деполяризирующего натриевого тока и тока кальциевых каналов L-типа. Нарушения тока различных ионов сопровождаются снижением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, таким образом способствуя развитию и поддержанию ФП. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда может быть связано также с нарушением обмена кальция: избыточным высвобождением ионов кальция из саркоплазматического ретикула в диастолу, опосредованного  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (CaMKII), которая регулирует активность ионных кальциевых каналов и кальмодулина [1].

Дисбаланс вегетативной нервной системы из-за повышения активности симпатoadrenalной системы, вызванной болью или другими формами физического или эмоционального стресса, также может предрасполагать к развитию ФП. Появление аритмии может быть ре-

зультатом и паранеопластических состояний, включая гиперпаратиреоз и аутоиммунные реакции против структур предсердий. ФП может также представлять собой прямое проявление новообразования в случае первичных или метастатических опухолей сердца или опухолей соседних тканей, таких как легкие и пищевод,

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, применение которых связано с увеличением риска фибрилляции предсердий (адаптировано из: [11])

| Группы противоопухолевых препаратов | Препараты                                     |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Таргетная терапия                   | Ибрутиниб                                     |
| Ингибиторы тирозинкиназ             | Цетуксимаб, кризотиниб, сунитиниб, сорафениб  |
| Антрациклины                        | Адриамицин А, доксорубицин                    |
| Алкилирующие агенты                 | Цисплатин, мелфалан, циклофосфамид, ифосфамид |
| Блокаторы HER-2/neu рецепторов      | Трастузумаб                                   |
| Антиметаболиты                      | 5-фторурацил, гемцитабин                      |
| Антагонисты микротрубочек           | Паклитаксел, доцетаксел                       |
| Ингибиторы гистон диацетилазы       | Депсипептид, белинонат                        |
| Ингибиторы протеасом                | Бортезомиб                                    |



Рис. 1. Патогенез связанной с раком фибрилляции предсердий: Дисб. АНС — дисбаланс автономной нервной системы; ЗНО — злокачественные новообразования; ПХТ — полихимиотерапия; ССС — сердечно-сосудистая система. (Адаптировано из: [30])

которые проникают в сердце. Как указывалось ранее, послеоперационная ФП возникает часто, особенно в случае резекции легкого [20]. Воспаление может быть общим знаменателем обоих состояний. Было высказано предположение, что ФП может представлять собой воспалительное осложнение рака [26].

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Лечение ФП у онкологических больных должно проводиться в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению фибрилляции предсердий с учетом особенностей при онкологическом заболевании [22, 30]. Специалисты ESC рекомендуют подход ABC:

А — прием антикоагулянтов для предотвращения инсульта/системной эмболии;

В — лучший контроль симптомов с помощью препаратов и вмешательств, контролирующих частоту и/или ритм;

С — лечение сопутствующих заболеваний и коррекция кардиоваскулярных факторов риска, включая изменения образа жизни [22, 35].

У пациентов со злокачественными новообразованиями возникновение ФП связано с двукратным повышением риска системной тромбоэмболии/инсульта и шестикратным увеличением риска сердечной недостаточности [20, 23, 45]. Существование рака увеличивает риск смертности от всех причин, крупных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний у пациентов с ФП. Вместе с тем связь между раком и ишемическим инсультом различается в зависимости от типа рака; при некоторых типах риск кровотечения превышает риск тромбоэмболии, что вызывает дополнительные сложности лечения таких пациентов. В неотложной кардиологии при возникновении приступа ФП рекомендовано применять кардиоверсию [15, 16]. В остальных случаях при выборе оптимальной тактики ведения необходимо учитывать клинические особенности онкологических больных. Некоторые антиаритмические препараты могут приводить к удлинению интервала  $Q-T$  ЭКГ, что, в свою очередь, может спровоцировать желудочковые нарушения сердечного ритма [42]. Сложности лечения таких пациентов могут быть связаны и с тем, что многие противораковые препараты резко увеличивают риск развития ФП (см. табл. 1). Среди препаратов, контролирующих частоту сердечных сокращений, предпочтение отдается бета-адреноблокаторам, особенно если лечение рака сопряжено с потенциальным риском развития

дисфункции левого желудочка вследствие кардиотоксичности. Оптимальный целевой показатель частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП неясен. Частота сердечных сокращений в состоянии покоя 110 ударов в минуту (т.е. умеренный контроль частоты сердечных сокращений) должна рассматриваться в качестве начальной целевой частоты для терапии контроля частоты сердечных сокращений. В конце лечения рака должна быть разработана дальнейшая стратегия лечения аритмии [30]. Не рекомендованы к применению дилтиазем и верапамил. Применения этих препаратов при возможности следует избегать из-за их лекарственного взаимодействия с противоопухолевыми препаратами и отрицательных инотропных эффектов [29]. Следует обсудить возможность абляции ФП у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью и/или неконтролируемыми симптомами, принимая во внимание локализацию рака и прогноз в контексте мультидисциплинарного подхода.

### **СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ИНСУЛЬТА/СИСТЕМНОЙ ЭМБОЛИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Сложной проблемой у онкологических пациентов с впервые выявленной ФП является стратификация риска тромбоэмболических осложнений (ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак и системных тромбоэмболий), которая, согласно рекомендациям, должна основываться с учетом суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [22, 28, 36]. У пациентов с раком эта шкала не была достаточно изучена с позиции доказательной медицины. В большом когортном исследовании, включившем 2 435 541 пациента с ФП, в которое вошли 399 344 пациентов с раком, было показано, что рак увеличивает риск смерти, кровотечений и развития сердечной недостаточности. Риск инсульта зависит от локализации рака и клинических особенностей. При этом риск кровотечения от проводимой терапии может превышать риск самого инсульта. У таких пациентов цель этого показателя заключается не в выявлении пациентов с высоким риском, а, вероятнее всего, в выявлении лиц с низким риском, у которых можно избежать применения антикоагулянтов [34]. Для оценки риска кровотечения у таких пациентов может учитываться шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED, которая включает в себя артериальную гипертензию, нарушение функции почек и печени, инсульт, международное нормализованное отношение, пожилой возраст, употребление наркотиков и алкоголя. Предлагаемый подход к антикоагулянтной терапии при раке основан на

аббревиатурах Т (тромботический риск), В (риск кровотечения), I (взаимодействие между лекарственными средствами), Р (доступность лечения и предпочтения пациента) [20, 34].

Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$ . Назначение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано мужчинам с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1, женщинам с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента. Клинические особенности и форма ФП (впервые диагностированная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) не должны влиять на показания к профилактике инсульта и системной тромбоэмболии [22]. Тот же подход может быть предложен для пациентов с раком и ФП, также учитывая, что оценка шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, вероятно, недооценивает их риск тромбоэмболии. В конкретных условиях рака при принятии решения о длительном приеме пероральных антикоагулянтов следует также учитывать тип, стадию, прогноз рака и потенциально изменяющийся риск тромбоэмболии или кровотечения [20, 29]. Применение антагониста витамина К варфарина при раке ограничено его недостатками в данной ситуации. Однако варфарин остается единственным показанным антикоагулянтом у пациентов с митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести или механическим протезированием клапана [41]. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) представляет собой вариант краткосрочной антикоагуляции, особенно у госпитализированных пациентов с недавним диагнозом рака, прогрессирующим онкологическим заболеванием или во время некоторых видов лечения рака (например, пациенты, получающие миелосупрессивную химиотерапию или с недавним активным кровотечением). Однако эффективность НМГ для профилактики инсульта или системной эмболии при ФП не установлена, и их применение основано только на их доказанной эффективности и безопасности при венозных тромбоэмболиях. Использование пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при лечении ФП у пациентов с онкологическими заболеваниями не оценивалось в специальных клинических исследованиях. Однако данные исследований ROCKET-AF (ривароксбан в сравнении с варфарином), ARISTOTLE (апиксабан против варфарина) свидетельствуют о лучшей

безопасности и, по крайней мере, аналогичной эффективности ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и активным раком [18, 32, 33]. Применение ПОАК при раке ограничено межлекарственными взаимодействиями, тяжелой почечной дисфункцией, повышенным риском кровотечений у пациентов с неоперабельными или остаточными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или мочеполовой системы, или нарушением всасывания в ЖКТ [29]. Эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия с использованием окклюдеров используются в клинической практике у очень «избранных» пациентов с раком. При выборе этого метода лечения необходимо учитывать потенциальные осложнения, включая тромбоз, ассоциированный с имплантацией устройства. В недавнем ретроспективном анализе пациентов, направленных на окклюзию ушка левого предсердия, риск внутрибольничного ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки был выше у пациентов с активным раком, чем у пациентов без рака или рака в анамнезе. Частота комбинированных исходов в стационаре (смерть в стационаре, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака, системная эмболия, кровотечение, требующее переливания крови, перикардальный выпот/тампонада сердца, обработанные перикардиоцентезом или хирургическим путем, и удаление эмболизированного устройства) и 30-дневные/180-дневные исходы повторной госпитализации существенно не отличались между группами. Таким образом, пациентам с ФП с раком при наличии противопоказаний для проведения антикоагулянтной терапии, может быть показано применение этого метода лечения для предотвращения тромбоэмболии, связанной с ФП [24].

Возникновение ФП может быть ассоциировано с преходящими факторами, к примеру, периоперационный период. Традиционное предположение о том, что в этих случаях ФП может возникать как изолированное событие без рецидива, может быть неверным, поскольку возникновение ФП часто может быть связано с ранее существовавшим предсердным субстратом с уязвимостью к ФП [15]. Послеоперационная ФП ассоциировалась с четырех-пятикратным риском рецидива ФП в последующие 5 лет, наряду с сопоставимым долгосрочным риском тромбоэмболии при ФП, не связанной с хирургическим вмешательством [17, 22]. Антикоагулянтная терапия привела к снижению риска тромбоэмболических осложнений и смерти от всех причин как у пациентов, которые подвергались хирургическому

вмешательству, так и в группе сравнения [17]. В связи с этим в рекомендациях ESC при отсутствии противопоказаний рекомендовано рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и риском развития инсульта после операции по удалению рака с учетом ожидаемой клинической пользы и информированных предпочтений пациентов. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, по-видимому, связанной с такими преходящими факторами, как химиотерапия, другие лекарственные препараты или электролитные нарушения, необходима тщательная клиническая оценка склонности к возникновению повторных эпизодов ФП [30]. Требуется тщательно оценивать соотношение риска и пользы при длительном назначении антикоагулянтов по истечении 3 месяцев. У пациентов с раком и вновь выявленной или рецидивирующей формой ФП принятие решения о противоопухолевом лечении требует мультидисциплинарного

подхода с привлечением кардиолога, принимая во внимание, что ни наличие, ни высокий риск возникновения ФП не является противопоказанием к противоопухолевому лечению [27, 29]. В рекомендациях ESC (2022) в настоящее время имеется доказательная база по ведению онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение [30]. Оценка значимости рекомендаций предусматривает общепринятые классы рекомендаций (I, IIa, IIb, III) и уровни доказанности положений (A, B, C) (см. табл. 2).

На сегодняшний день подход к профилактике инсульта/транзиторной ишемической атаки у онкологических больных до конца не разработан. Дальнейшие исследования позволят разработать новые инструменты для улучшения стратификации риска у пациентов с ФП и онкологическими заболеваниями, определить преимущества при выборе оптимальных стратегий антикоагулянтного лечения как для профилактики

Таблица 2

Рекомендации по менеджменту фибрилляции предсердий у пациентов, получающих противоопухолевое лечение (адаптировано из: [30])

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Класс | Уровень |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| При оценке по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc для стратификации риска инсульта/системной тромбоэмболии следует принимать во внимание, что может быть недооценен фактический риск тромбоэмболии [34, 38]                                                                                                                                  | IIa   | C       |
| Длительная антикоагулянтная терапия рекомендуется с целью профилактики инсульта/системной тромбоэмболии у онкологических больных с ФП и оценке по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ (мужчины) или $\geq 3$ (женщины) в соответствии с рекомендациями ESC 2020 по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [22]                | I     | C       |
| Длительная антикоагулянтная терапия рекомендуется для профилактики инсульта/системной тромбоэмболии у онкологических пациентов с ФП и оценки CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ (мужчины) или $\geq 3$ (женщины) в соответствии с рекомендациями ESC 2020 по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [22]                           | IIa   | C       |
| Онкологические пациенты с ФП и оценкой CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 0 (мужчины) или 1 (женщины) могут иметь более высокий риск тромбообразования, чем пациенты без рака. Вопрос об антикоагулянтной терапии может рассматриваться после оценки риска кровотечения [38]                                                                      | IIb   | C       |
| Оценку риска тромбоэмболии и кровотечений рекомендуется отслеживать за время наблюдения у онкологических пациентов с ФП [14]                                                                                                                                                                                                                          | I     | C       |
| Для профилактики инсульта следует отдавать предпочтение НОАК в сравнении НМГ и варфарином (исключая пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени) у больных без высокого риска кровотечения, значительных взаимодействий между лекарственными средствами или тяжелой почечной дисфункции [18, 33, 41] | IIa   | B       |
| Окклюзия ушка левого предсердия может быть рассмотрена для профилактики инсульта у онкологических пациентов с ФП и противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии с ожидаемой продолжительностью жизни более 12 месяцев [22, 24]                                                                                                            | IIb   | C       |
| Антитромбоцитарная терапия или НМГ не рекомендуются для профилактики инсульта или системной тромбоэмболии при ФП у онкологических больных                                                                                                                                                                                                             | III   | C       |
| Стратегия контроля частоты сердечных сокращений, предпочтительно с помощью бета-адреноблокаторов, должна быть рассмотрена у пациентов с хорошей переносимостью ФП, развившейся во время противоопухолевого лечения                                                                                                                                    | IIa   | C       |

**Примечание:** НМГ — низкомолекулярные гепарины; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

тромбоэмболических осложнений, так и для стратификации риска развития крупных кровотечений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фибрилляция предсердий у пациентов на этапе проведения противоопухолевого лечения представляет собой сложную проблему. Причиной развития этого осложнения может быть множество факторов, связанных как с самим пациентом, так и с проводимым противоопухолевым лечением. Алгоритм ведения таких пациентов до конца не разработан. При лечении этих пациентов необходим мультидисциплинарный подход с участием онкологов и кардиологов, тщательное планирование антикоагулянтной терапии и инициации антиаритмической терапии. При назначении препаратов в каждом конкретном случае необходим персонализированный подход с тщательным взвешиванием пользы от проводимого лечения и вреда от возможных осложнений, в первую очередь кровотечений.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А. и др. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021; 17(6): 900–7. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-03.
2. Вологодина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бессимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. Клиническая больница. 2013; 4(1): 41–2.
3. Вологодина И.В., Жабина Р.М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
5. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. Педиатр. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
6. Каприн А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog20198021139.
7. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А. и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141.
8. Федорец В.Н., Вологодина И.В., Жабина Р.М., Крайникова Л.А. Оценка бессимптомных нарушений ритма сердца у пациенток с раком молочной железы на этапе проведения лучевой терапии. Медицина: теория и практика. 2020; 5(4): 44–51.
9. Федорец В.Н., Вершинина С.Ф., Вологодина И.В. и др. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития. Медицина: теория и практика. 2022; 7(1): 3–12.
10. Челомбитко Е.Г., Королев С.В., Конев А.В. и др. Тахикардия у пациентов с онкологическими заболеваниями. Клиническая практика. 2017; 32(4): 76–89.
11. Alexandre J., Moslehi J.J., Bersell K.R. et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. Pharmacol. Ther. 2018; 189: 89–103. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
12. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. Mayo Clin. Proc. 2016; 91: 81–3. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
13. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
14. Boriani G., Corradini P., Cuneo A. et al. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. Hematol. Oncol. 2018; 36: 624–32. DOI: 10.1002/hon.2503.
15. Boriani G., Fauchier L., Aguinaga L. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and postsurgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2019; 21: 7–8. DOI: 10.1093/europace/euy110.

16. Boriani G., Bonini N., Albin A. et al. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol. Pol.* 2020; 78: 1088–98. DOI: 10.33963/KP.15638.
17. Butt J.H., Olesen J.B., Havers-Borgersen E. et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 2027–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.088.
18. Chen S.T., Hellkamp A.S., Becker R.C. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2019; 5: 145–52. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy040.
19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. *Annals of Oncology.* 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
20. Farmakis D., Parissis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 945–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
21. Guha A., Fradley M.G., Dent S.F. et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: aSEER-Medicare analysis. *Eur. Heart J.* 2021; 43(4): 300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745.
22. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021; 42: 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
23. Hu Y.F., Liu C.J., Chang P.M.H. et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int. J. Cardiol.* 2013; 165: 355–57. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
24. Isogai T., Saad A.M., Abushouk A.I. et al. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am. J. Cardiol.* 2021; 141: 154–57. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.003.
25. Kotecha D., Lam C.S., Van Veldhuisen D.J. et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(20): 2217–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
26. Lainscak M., Dagres N., Filippatos G.S. et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int. J. Cardiol.* 2008; 128: 311–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.078.
27. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur. Heart J.* 2019; 40(22): 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
28. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 154: 1121–201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
29. López-Fernández T., Martín-García A., Roldán Rabadán I. et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol. English Ed.* 2019; 72: 749–59. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.019.
30. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *Eur. Heart J.* 2022; 43(41): 4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
31. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M. et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017; 136: 1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.
32. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M. et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 51: 419–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02304-3.
33. Melloni C., Dunning A., Granger C.B. et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med.* 2017; 130: 1440–8.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.06.026.
34. Pastori D., Marang A., Bisson A. et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer.* 2021; 127: 2122–29. DOI: 10.1002/cncr.33470.
35. Potpara T.S., Lip G.Y.H., Blomstrom-Lundqvist C. et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2021; 121: 270–8. DOI: 10.1055/s-0040-1716408.
36. Proietti M., Lane D.A., Boriani G., Lip G.Y.H. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol.* 2019; 35: 619–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.009.
37. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
38. D'Souza M., Carlson N., Fosbøl E. et al. CHA2DS2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients

- with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018; 25: 651–58. DOI: 10.1177/2047487318759858.
39. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017; 120: 1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
  40. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S., Ziegler P.D. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018; 11(7): e006274. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006274.
  41. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021; 23: 1612–76. DOI: 10.1093/europace/euab065.
  42. Tamargo J., Caballero R., Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015; 38: 129–52. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
  43. Tang C.P.S., Lip G.Y.H., McCormack T. et al. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br. J. Haematol.* 2022; 196: 70–8. DOI: 10.1111/bjh.17788.
  44. Yun J.P., Choi E.K., Do Han K. et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology.* 2021; 3(2): 221–32. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.03.006.
  45. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(12): 2290–309. DOI:10.1002/ejhf.1985.
  46. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh., Vel'sher L.Z. i dr. *Onkologiya [Oncology]*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian).
  47. Yevsyutina Ye.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Profilaktika toksichnosti pri khimioterapii vysokimi dozami metotreksata u detey [Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98. (in Russian).
  48. Kaprin A.D., Matskeplishvili S.T., Potiyevskaya V.I. i dr. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya u onkologicheskikh patsiyentov [Cardiovascular diseases in cancer patients]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog20198021139. (in Russian).
  49. Kuleva S.A., Semiglazova T.Yu., Zvyagintseva D.A. i dr. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivopukhlevogo lecheniya u detey [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141. (in Russian).
  50. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Krasil'nikova L.A. Otsenka bessimptomnykh narusheniy ritma serdtsa u patsiyentok s rakom molochnoy zhelezy na etape provedeniya luchevooy terapii [Evaluation of asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with breast cancer at the stage of radiation therapy]. *Medsina: teoriya i praktika.* 2020; 5(4): 44–51. (in Russian).
  51. Fedorets V.N., Vershinina S.F., Vologdina I.V. i dr. Kardionkologiya: proshloye, nastoyashcheye i perspektivy razvitiya [Cardioncology: past, present and development prospects]. *Medsina: teoriya i praktika.* 2022; 7(1): 3–12. (in Russian).
  52. Chelombit'ko Ye.G., Korolev S.V., Konev A.V. i dr. Takhiaitmii u patsiyentov s onkologicheskimi zabolevaniyami [Tachyarrhythmias in patients with oncological diseases]. *Klinicheskaya praktika.* 2017; 32(4): 76–89. (in Russian).
  53. Alexandre J., Moslehi J.J., Bersell K.R. et al. Anti-cancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol. Ther.* 2018; 189: 89–103. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
  54. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91: 81–3. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
  55. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
  56. Boriani G., Corradini P., Cuneo A. et al. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibril-

- lation and bleeding. *Hematol. Oncol.* 2018; 36: 624–32. DOI: 10.1002/hon.2503.
15. Boriani G., Fauchier L., Aguinaga L. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and postsurgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019; 21: 7–8. DOI: 10.1093/eurpace/euy110.
  16. Boriani G., Bonini N., Albin A. et al. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol. Pol.* 2020; 78: 1088–98. DOI: 10.33963/KP.15638.
  17. Butt J.H., Olesen J.B., Havers-Borgersen E. et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 2027–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.088.
  18. Chen S.T., Hellkamp A.S., Becker R.C. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2019; 5: 145–52. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcy040.
  19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. *Annals of Oncology.* 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
  20. Farmakis D., Parissis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 945–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
  21. Guha A., Fradley M.G., Dent S.F. et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: aSEER-Medicare analysis. *Eur. Heart J.* 2021; 43(4): 300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745.
  22. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021; 42: 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
  23. Hu Y.F., Liu C.J., Chang P.M.H. et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int. J. Cardiol.* 2013; 165: 355–57. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
  24. Isogai T., Saad A.M., Abushouk A.I. et al. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am. J. Cardiol.* 2021; 141: 154–57. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.003.
  25. Kotecha D., Lam C.S., Van Veldhuisen D.J. et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68(20): 2217–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
  26. Lainscak M., Dagres N., Filippatos G.S. et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int. J. Cardiol.* 2008; 128: 311–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.078.
  27. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur. Heart J.* 2019; 40(22): 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
  28. Lip G.Y.H., Banerjee A., Boriani G. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 154: 1121–201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
  29. López-Fernández T., Martín-García A., Roldán Rabadán I. et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol. English Ed.* 2019; 72: 749–59. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.019.
  30. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.* 2022; 43(41): 4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
  31. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M. et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017; 136: 1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.117.028981.
  32. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M. et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer: a meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 51: 419–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02304-3.
  33. Melloni C., Dunning A., Granger C.B. et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med.* 2017; 130: 1440–8.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.06.026.
  34. Pastori D., Marang A., Bisson A. et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer.* 2021; 127: 2122–29. DOI: 10.1002/cncr.33470.
  35. Potpara T.S., Lip G.Y.H., Blomstrom-Lundqvist C. et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2021; 121: 270–8. DOI: 10.1055/s-0040-1716408.

36. Proietti M., Lane D.A., Boriani G., Lip G.Y.H. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol.* 2019; 35: 619–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.02.009.
37. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
38. D'Souza M., Carlson N., Fosbøl E. et al. CHA2DS2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018; 25: 651–58. DOI: 10.1177/2047487318759858.
39. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017; 120: 1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
40. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S., Ziegler P.D. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018; 11(7): e006274. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006274.
41. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021; 23: 1612–76. DOI: 10.1093/europace/euab065.
42. Tamargo J., Caballero R., Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015; 38: 129–52. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
43. Tang C.P.S., Lip G.Y.H., McCormack T. et al. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br. J. Haematol.* 2022; 196: 70–8. DOI: 10.1111/bjh.17788.
44. Yun J.P., Choi E.K., Do Han K. et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology.* 2021; 3(2): 221–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.006.
45. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(12): 2290–309. DOI: 10.1002/ejhf.1985.

## ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ СВЯЗЬ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ, СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И БИОМАРКЁРАМИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЮНОШЕЙ 18 ЛЕТ — 21 ГОДА С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Лана Кахаберовна Церцвадзе<sup>1</sup>, Марина Владимировна Авдеева<sup>1, 2</sup>,  
Лариса Васильевна Щеглова<sup>1</sup>, Владимир Станиславович Василенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

**Контактная информация:** Марина Владимировна Авдеева — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением СЗГМУ им. И.И. Мечникова.  
E-mail: Lensk69@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4334-5434

**Для цитирования:** Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Показатели углеводного обмена и их связь с провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркёрами эндотелиальной дисфункции у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 28–34. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.31.62.003>

Поступила: 15.08.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Выявление ранее недооцененных связей между абдоминальным ожирением и показателями углеводного обмена, хроническим вялотекущим воспалением и структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки позволит расширить современные представления о факторах сердечно-сосудистого риска у юношей с абдоминальным ожирением. **Цель исследования** — изучить связь показателей углеводного обмена с провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркёрами эндотелиальной дисфункции у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением. **Методы.** Обследован 221 юноша с абдоминальным ожирением. Изучены биомаркёры эндотелиальной дисфункции; показатели липидного спектра крови и углеводного обмена; высокочувствительный С-реактивный белок; результаты проведения функциональных проб по определению дисфункции эндотелия и данные контурного анализа пульсовой волны. **Результаты.** Установлена обратная корреляционная связь между гликированным гемоглобином и эндотелийзависимой ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) и эндотелийнезависимой вазодилатацией ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ). Выявлена положительная корреляционная связь гликированного гемоглобина с индексом аугментации ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ), возрастом сосудистой стенки ( $r=0,14$ ;  $p<0,05$ ), уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ), Р-селектином ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ), интерлейкином-6 ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) и высокочувствительным С-реактивным белком ( $r=0,76$ ). Другие показатели углеводного обмена продемонстрировали аналогичную зависимость. **Заключение.** У юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением ухудшение показателей углеводного обмена связано с провоспалительными реакциями, нарушением функционального состояния сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; эндотелиальная дисфункция; абдоминальное ожирение у юношей; дисфункция эндотелия.

# INDICATORS OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND THEIR RELATIONSHIP WITH PRO-INFLAMMATORY CHANGES, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE VASCULAR WALL AND BIOMARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN 18–21 YEARS-OLD MEN WITH ABDOMINAL OBESITY

© Lana K. Tsertsvadze<sup>1</sup>, Marina V. Avdeeva<sup>1, 2</sup>, Larisa V. Scheglova<sup>1</sup>, Vladimir S. Vasilenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky pr., 47, Saint Petersburg, 195067

**Contact information:** Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Family Medicine Department of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Lensk69@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4334-5434

**For citation:** Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, Vasilenko VS. Indicators of carbohydrate metabolism and their relationship with pro-inflammatory changes, structural and functional state of the vascular wall and biomarkers of endothelial dysfunction in 18–21 years-old men with abdominal obesity. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(1):28–34. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.31.62.003>

Received: 15.08.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT. Background.** The identification of previously underestimated links between abdominal obesity and indicators of carbohydrate metabolism, chronic sluggish inflammation and the structural and functional state of the vascular wall will expand the current understanding of cardiovascular risk factors in young men with abdominal obesity. **Aims.** To study the relationship between indicators of carbohydrate metabolism and pro-inflammatory changes, the structural and functional state of the vascular wall, and biomarkers of endothelial dysfunction in young men aged 18–21 years with abdominal obesity. **Materials and methods.** 221 young men with abdominal obesity were examined. Biomarkers of endothelial dysfunction have been studied; indicators of blood lipid spectrum and carbohydrate metabolism; highly sensitive C-reactive protein; the results of functional tests to determine endothelial dysfunction and the data of the contour analysis of the pulse wave. **Results.** An inverse correlation was established between glycated hemoglobin and endothelium-dependent ( $r=-0.29$ ;  $p<0.05$ ) and endothelium-independent vasodilatation ( $r=-0.30$ ;  $p<0.05$ ). A positive correlation was found between glycated hemoglobin and the augmentation index ( $r=0.35$ ;  $p<0.05$ ), age of the vascular wall ( $r=0.14$ ;  $p<0.05$ ), and the level of circulating endothelial cells ( $r=0.55$ ;  $p<0.05$ ), P-selectin ( $r=0.48$ ;  $p<0.05$ ), interleukin-6 ( $r=0.27$ ;  $p<0.05$ ) and highly sensitive C-reactive protein ( $r=0.76$ ). Other indicators of carbohydrate metabolism showed a similar relationship. **Conclusions.** In boys aged 18–21 years with abdominal obesity, the deterioration of carbohydrate metabolism is associated with pro-inflammatory reactions, impaired functional state of the vascular wall, and the development of endothelial dysfunction.

**KEY WORDS:** obesity; endothelial dysfunction; abdominal obesity in young men; endothelial dysfunction.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет распространенность ожирения во всем мире удвоилась [5, 2, 10]. Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения, 18% подростков и детей во всем мире страдают избыточным весом или ожирением, а в некоторых странах этот показатель достигает 33% [3, 13]. Детское и подростковое ожирение впоследствии становится истоком развития большинства эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний,

а также причиной преждевременной смерти во взрослом периоде жизни [1, 4, 7, 9, 11, 12]. При этом имеется необходимость изучения более широкого диапазона маркеров сердечно-сосудистого риска за счет выявления ранее недооцененных связей между абдоминальным ожирением и показателями углеводного обмена, провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки; развитием эндотелиальной дисфункции и преждевременного сосудистого старения в юношеском возрасте.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить связь показателей углеводного обмена с провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркерами эндотелиальной дисфункции у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов в исследование осуществляли среди лиц мужского пола, направленных райвоенкоматами для обследования в эндокринологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Критерии включения в исследование: мужской пол; европеоидная раса; возраст 18 лет — 21 год; признаки абдоминального ожирения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: сахарный диабет (глюкоза плазмы венозной крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л и/или через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста  $\geq 11,1$  ммоль/л); индекс массы тела  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>; синдром Иценко–Кушинга; отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Обследован 221 юноша 18 лет — 21 года (средний возраст  $19,4 \pm 1,2$  года) с абдоминальным ожирением. Участники исследования разделены на три группы: 1-я группа — с ожирением I степени ( $n=51$ ; средний возраст  $18,9 \pm 0,5$  года); 2-я группа — с ожирением II степени ( $n=90$ ; средний возраст  $19,3 \pm 0,9$  года); III группа — с ожирением III степени ( $n=80$ ; средний возраст  $19,5 \pm 1,1$  года). Пациенты в группах не отличались по возрасту ( $F=1,35$ ;  $p=0,23$ ).

Определялся индекс массы тела (ИМТ) и измерялся объем талии. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Степень ожирения определяли по показателю ИМТ [6]. При ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировали ожирение I степени, при ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение II степени, при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение III степени.

Изучались биомаркеры эндотелиальной дисфункции; показатели липидного спектра крови и углеводного обмена; уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Определение концентрации глюкозы крови проводили на биохимическом анализаторе Architect с 8000 (Abbot, США). Референсные значения глюкозы для венозной плазмы натощак составляли  $< 6,1$  ммоль/л, а через 2 часа после

глюкозотолерантного теста  $< 7,8$  ммоль/л. Нормальным уровнем гликированного гемоглобина считался показатель HbA1c  $< 6,0\%$ . При нарушении гликемии натощак ( $> 6,1$  —  $< 7$  ммоль/л) проводился оральный глюкозотолерантный тест глюкозо-оксидазным методом. Базальную концентрацию иммунореактивного инсулина проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i 2000 (Abbot, США). За нормальные значения базальной концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке натощак принимали 2,6–24,9 мкЕд/мл. Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовался индекс HOMAR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), представляющий математическую модель кинетики глюкозы и инсулина. За нормальные показатели индекса HOMAR принимали его значения 0–2,7.

Исследование функции сосудистого эндотелия проводили тремя методами: с помощью биологических маркеров, при ультразвуковом сканировании с функциональными пробами и с помощью контурного анализа пульсовой волны. Определяли уровень таких биологических маркеров, как циркулирующие эндотелиальные клетки; интерлейкин-6; высокочувствительный С-реактивный белок; количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин. Ультразвуковое исследование выполнено на сканере Samsung Medison Accuvix XG (Южная Корея) с использованием линейного мультисекторного датчика. Для оценки функционального состояния эндотелия применялась методика, предложенная D.S. Celermajer и соавт. (1992). Контурный анализ пульсовой волны проводился на приборе «АнгиоСкан-01» (Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения теста [8].

Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD146 PE, CD45 PC 500 на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0–5 на 300 000 лейкоцитов). Определение количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD62 PE и индуктора активации АДФ 20 мкмоль/л на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0,1–4% до активации АДФ). Уровень интерлейкина-6 определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе Roche Cobas с 411 (референсные значения 0–7 пг/мл). Высокочувствительный С-реактивный белок

определяли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Architect с800 с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л. При уровне высокочувствительного С-реактивного белка менее 1,0 мг/л сердечно-сосудистый риск расценивали как низкий; при 1–3 мг/л — средний; при уровне более 3 мг/л — повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для выявления межгрупповых различий количественных признаков в  $\geq 3$  группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (модуль ANOVA пакета Statistica 10.0). Для определения межгрупповых различий качественных признаков в  $\geq 3$  группах использовался критерий Краскелла–Уоллиса (H). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей углеводного обмена выявил различия по содержанию в крови глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и показателя индекса НОМА в зависимости от степени абдоминального ожирения у юношей 18 лет — 21 года (рис. 1). В группе юношей с III степенью абдоминального ожирения средний уровень гликемии натощак достоверно выше, чем при II и I степенях (соответственно:  $6,12 \pm 0,24$  ммоль/л;  $4,89 \pm 0,46$  ммоль/л;  $4,20 \pm 0,10$  ммоль/л;  $F = 61,25$ ;  $p < 0,001$ ). Гипергликемия натощак выявлялась во всех трех группах с абдоминальным ожирением, но с разной частотой. Наиболее часто гипергликемия натощак определялась при ожирении III степени в сравнении с ожирением II и I степени (соответственно: 14,5, 8,4, 4,2%;  $N = 6,68$ ;  $p < 0,05$ ). Помимо этого в группе юношей с абдоминальным ожирением III степени определялся более высокий средний уровень гликированного гемоглобина в сравнении с другими обследованными группами (соответственно:  $6,1 \pm 0,14\%$ ;  $5,53 \pm 0,28\%$ ;  $5,13 \pm 0,25\%$ ;  $F = 26,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Наиболее высокий средний уровень базального инсулина определялся в группе юношей с III степенью абдоминального ожирения по

сравнению со II и с I степенями (соответственно:  $31,17 \pm 3,63$  мкЕд/мл;  $21,56 \pm 3,09$  мкЕд/мл;  $15,43 \pm 0,31$  мкЕд/мл;  $F = 40,13$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Наиболее часто гиперинсулинемия определялась в группе юношей с III степенью ожирения по сравнению со II и с I степенью (соответственно: 61,4, 21,6, 5,6%;  $N = 77,4$ ;  $p < 0,0001$ ).

Аналогичные данные получены и в отношении индекса НОМА (рис. 3), поскольку в группе юношей с III степенью абдоминального ожирения зафиксированы наиболее средние значения индекса НОМА в сравнении с другими группами (соответственно:  $8,45 \pm 1,18$ ;  $4,7 \pm 0,92$ ;  $2,88 \pm 0,07$ ;  $F = 56,9$ ;  $p < 0,001$ ). Отклонение от нормы индекса НОМА чаще определялось в группе юношей с ожирением III степени в сравнении со II и с I степенью (соответственно: 90,3, 88,9, 21,6%;  $N = 21,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования показали, что у юношей с III степенью абдоминального ожирения определяется более значимое отклонение от нормы показателей углеводного обмена, чем у юношей с менее выраженным абдоминальным ожирением.

У юношей с абдоминальным ожирением показатели углеводного обмена в значительной степени связаны с показателями жирового обмена (индекс массы тела, объем талии, объем бедер) и липидного спектра крови (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности) (табл. 1).

Wilks lambda=13 041,  $F(4, 44)=19,461$ ,  $p=0,00000$   
Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

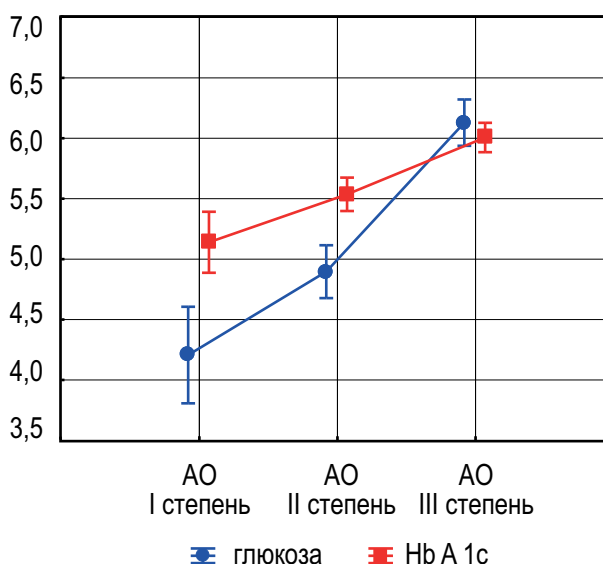


Рис. 1. Уровни гликемии натощак и гликированного гемоглобина. АО — абдоминальное ожирение

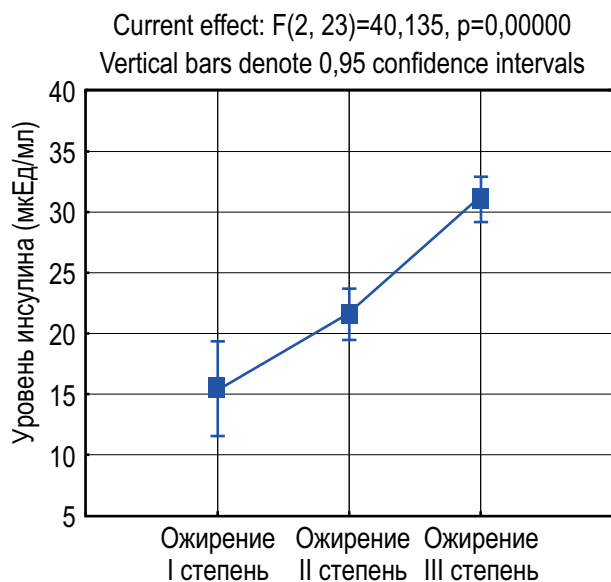


Рис. 2. Уровни инсулина у юношей с абдоминальным ожирением

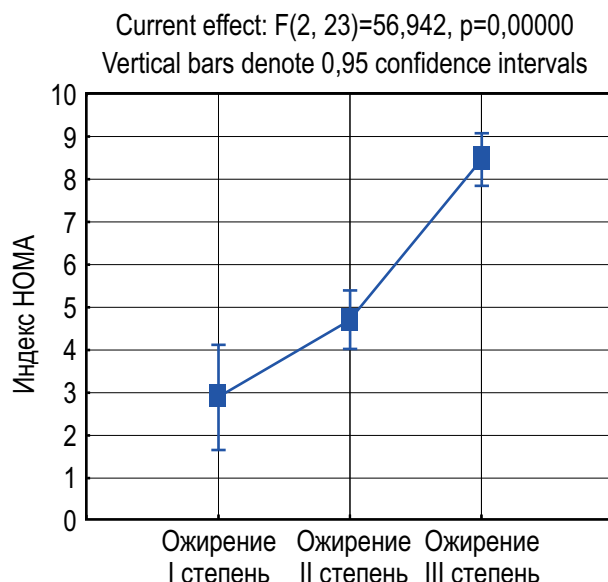


Рис. 3. Индекс НОМА у юношей с абдоминальным ожирением

Таблица 1

Статистически значимые корреляционные связи показателей углеводного обмена с метаболическим статусом, провоспалительными изменениями, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и биомаркерами эндотелиальной дисфункции

| Группа показателей                                                    | Глюкоза, ммоль/л | HbA1c, %  | Инсулин, мкЕд/мл | Индекс НОМА |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|------------------|-------------|
| Показатели липидного спектра крови                                    |                  |           |                  |             |
| Холестерин, ммоль/л                                                   | $r=0,90$         | $r=0,77$  | $r=0,93$         | $r=0,95$    |
| ЛПНП, ммоль/л                                                         | $r=-0,84$        | $r=0,78$  | $r=0,84$         | $r=0,87$    |
| Триглицериды, ммоль/л                                                 | $r=0,87$         | $r=0,75$  | $r=0,91$         | $r=0,89$    |
| ЛПВП, ммоль/л                                                         | $r=-0,84$        | $r=-0,74$ | $r=-0,82$        | $r=-0,84$   |
| Коэффициент атерогенности                                             | $r=0,89$         | $r=0,77$  | $r=0,91$         | $r=0,92$    |
| Показатели жирового обмена                                            |                  |           |                  |             |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup>                                                 | $r=0,86$         | $r=0,55$  | $r=0,84$         | $r=0,85$    |
| Объем талии, см                                                       | $r=0,84$         | $r=0,68$  | $r=0,83$         | $r=0,84$    |
| Объем бедер, см                                                       | $r=0,73$         | $r=0,63$  | $r=0,75$         | $r=0,79$    |
| Объем талии/объем бедер                                               | $r=0,61$         | $r=0,51$  | $r=0,45$         | $r=0,64$    |
| Лептин, нг/мл                                                         | $r=0,94$         | $r=0,84$  | $r=0,90$         | $r=0,93$    |
| Показатели вялотекущего воспаления                                    |                  |           |                  |             |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, г/л                          | $r=0,75$         | $r=0,76$  | $r=0,68$         | $r=0,71$    |
| Биомаркеры эндотелиальной дисфункции                                  |                  |           |                  |             |
| Циркулирующие эндотелиальные клетки, количество на 300 000 лейкоцитов | $r=0,70$         | $r=0,55$  | $r=0,63$         | $r=0,66$    |
| P-селектин, %                                                         | $r=0,63$         | $r=0,48$  | $r=0,60$         | $r=0,61$    |
| Интерлейкин-6, пг/мл                                                  | $r=0,40$         | $r=0,27$  | $r=0,40$         | $r=0,39$    |
| Индикаторы структурно-функционального состояния сосудистой стенки     |                  |           |                  |             |
| Индекс аугментации (AIp75), %                                         | —                | $r=0,35$  | $r=0,32$         | $r=0,31$    |
| Возраст сосудистой стенки, годы                                       | —                | $r=0,14$  | $r=0,15$         | $r=0,18$    |
| ЭНВД, %                                                               | —                | $r=-0,30$ | $r=-0,38$        | $r=-0,38$   |
| ЭЗВД, %                                                               | —                | $r=-0,29$ | $r=-0,37$        | $r=-0,37$   |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

Помимо этого выявлена сильная корреляционная связь между показателями углеводного обмена и уровнем лептина в крови юношей с абдоминальным ожирением. Получены доказательства усиления провоспалительных реакций по мере ухудшения показателей углеводного обмена. Об этом свидетельствуют корреляционные связи между показателями углеводного обмена и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Следует отметить, что все проанализированные показатели углеводного обмена находятся в слабой взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки. Например, установлена обратная корреляционная связь между гликированным гемоглобином и эндотелийзависимой вазодилатацией ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), эндотелий-независимой вазодилатацией ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ) и положительная корреляционная связь с индексом аугментации ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), возрастом сосудистой стенки ( $r = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ). Особый интерес представляют выявленные прямые корреляции между показателями углеводного обмена и биомаркерами эндотелиальной дисфункции у юношей с абдоминальным ожирением. Так, выявлена прямая корреляционная связь между гликемией и уровнями циркулирующих эндотелиальных клеток ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ), Р-селектином ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), интерлейкином-6 ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Другие показатели углеводного обмена также продемонстрировали прямую корреляционную связь с биомаркерами эндотелиальной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением ухудшение показателей углеводного обмена связано с провоспалительными реакциями, нарушением функционального состояния сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.

3. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
4. Галенко А.С., Лосева К.А., Рыбин Е.В. Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний, так или нет? Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 115–28.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний. Междисциплинарные клинические рекомендации. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99.
6. Ожирение. Клинические рекомендации. [Электронный документ]. Минздрава России. 2020: 1–52. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2).
7. Панов В.П., Логунов Д.Л., Авдеева М.В. Приверженность пациентов лечебно-профилактическим мероприятиям и здоровому образу жизни: актуальность проблемы и возможности преодоления. Социальные аспекты здоровья населения. 2016; 48(2): 8.
8. Парфёнов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008; (6): 74–82.
9. Friedemann C., Heneghan C., Mahtani K. et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 345: e4759.
10. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal of Medicine. 2017; 377(1): 13–27.
11. Genovesi S., Antolini L., Giussani M. et al. Hypertension, prehypertension, and transient elevated blood pressure in children: association with weight excess and waist circumference. Am J Hypertens. 2010; 23 (7): 756–61.
12. Valerio G., Maffei S., Saggese G. et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr. 2018; 44: 88.
13. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity. URL: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-\(bmi\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-(bmi)).

## REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorobobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt; 2007. (in Russian).
3. Bulavko Ya.E., Uspenskij Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Formirovanie metabolicheskogo sindroma v dets-

- kom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie aspekty [Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr.* 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78. (in Russian).
4. Galenko A.S., Loseva K.A., Rybin E.V. Endotelij — klyuch k resheniyu problemy kardiovaskulyarnyh zabolevanij, tak ili net? [Endothelium is the key to solving the problem of cardiovascular diseases, right or not?] *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021; 3(4): 115–28. (in Russian).
  5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Mezhdisciplinarnye klinicheskie rekomendacii "Lechenie ozhireniya i komorbidnyh zabolevanij" [Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases"]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2021; 18(1): 5–99. (in Russian).
  6. Ozhirenie. Klinicheskie rekomendacii. *Minzdrava Rossii.* 2020: 1–52. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2). (in Russian).
  7. Panov V.P., Logunov D.L., Avdeeva M.V. Priverzhenost' pacientov lechebno-profilakticheskim meropriyatiyam i zdorovomu obrazu zhizni: aktual'nost' problemy i vozmozhnosti preodoleniya [Adherence to medical and preventive interventions and healthy lifestyle: actual problems and possible solutions]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2016; 48 (2): 8. (in Russian).
  8. Parfyonov A.S. Ekspress diagnostika serdechno-sosudistyh zabolevanij [Express diagnostics of cardiovascular diseases]. *Mir izmerenij.* 2008; (6): 74–82. (in Russian).
  9. Friedemann C., Heneghan C., Mahtani K. et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: e4759.
  10. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(1): 13–27.
  11. Genovesi S., Antolini L., Giussani M. et al. Hypertension, prehypertension, and transient elevated blood pressure in children: association with weight excess and waist circumference. *Am J Hypertens.* 2010; 23 (7): 756–61.
  12. Valerio G., Maffei C., Saggese G. et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 88.
  13. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity. URL: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-\(bmi\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-(bmi)).

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОВ В ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДАХ СПОРТА

© Назар Джуманазарович Мамиев, Владимир Станиславович Василенко, Юлия Борисовна Семенова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Назар Джуманазарович Мамиев — врач терапевт-кардиолог; ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-1292-306X

**Для цитирования:** Мамиев Н.Д., Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Распространенность и структура нарушения ритма сердца у спортсменов в циклических видах спорта // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.63.004>

Поступила: 06.10.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Сердечные аритмии представляют серьезную проблему в спортивной медицине. **Цели и задачи.** Изучить структуру потенциально опасных аритмий, связанных с ремоделированием сердца, и их динамику на протяжении годового учебно-тренировочного цикла в видах спорта с преимущественным развитием выносливости. **Материалы и методы.** Исследованы спортсмены циклических видов спорта (академическая гребля и лыжные гонки) — 72 человека, и 10 гандболистов. Возраст 18–25 лет, не ниже I спортивного разряда. Проводилось холтеровское суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, определялась общая физическая работоспособность в тесте PWC170. **Результаты.** В группе спортсменов с нарушением ритма сердца в 47% случаев была установлена желудочковая экстрасистолия. Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 34% спортсменов, в основном это были множественные экстрасистолы — 18,5% спортсменов. Синдром подавленного синусового узла диагностирован у 19% спортсменов. В 15,6% случаев экстрасистолии сочетались с миграцией водителя ритма и в 9,4% — с атриовентрикулярной блокадой I степени. Дополнительные хорды выявлены у 21,8%, пролапс митрального клапана — у 15,6% спортсменов с нарушением ритма сердца. Потенциально опасные аритмии у гребцов и гандболистов наиболее часто (при  $p \leq 0,05$ ) диагностировались на последнем соревновательном периоде годового тренировочного цикла — в 37,5 и 20% случаев относительно 8 и 5%, соответственно. **Выводы.** Полученные данные подтверждают необходимость повышения адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы и организации эффективного пострегулированного восстановления в периоды наиболее интенсивных тренировок с целью профилактики как локального перенапряжения сердца, так и нефункционального перенапряжения и синдрома перетренированности у спортсменов в циклических видах спорта.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** спортсмены; развитие выносливости; сердце; аритмии.

## PREVALENCE AND STRUCTURE OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN ATHLETES IN CYCLIC SPORTS

© Nazar J. Mamiev, Vladimir S. Vasilenko, Yuliya B. Semenova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

**Contact information:** Nazar J. Mamiev — general practitioner-cardiologist; Assistant of the Department of Hospital Therapy with a course of Endocrinology. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-1292-306X

**For citation:** Mamiev NJ, Vasilenko VS, Semenova YuB. Prevalence and structure of cardiac arrhythmias in athletes in cyclic sports. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.63.004>

Received: 06.10.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT. Background.** Cardiac arrhythmias are a serious problem in sports medicine. **Purposes and tasks.** To study the structure of potentially dangerous arrhythmias associated with cardiac remodeling and their dynamics during the annual training cycle in sports with a predominant development of endurance. **Materials and methods.** Athletes of cyclic sports (academic rowing and cross-country skiing) were studied — 72 people and 10 handball players. Age 18–25 years old, not lower than the 1st sports category. 24-hour Holter electrocardiography monitoring, echocardiography were performed, general physical performance was determined by PWC170. **Results.** In the group of athletes with cardiac arrhythmia, ventricular extrasystole was detected in 47% of cases. Supraventricular extrasystole occurred in 34% of athletes, mainly it was multiple extrasystoles — 18.5% of athletes. Suppressed sinus node syndrome was diagnosed in 19% of athletes. In 15.6% of cases, extrasystoles were combined with migration of the rhythm driver and in 9.4% with atrioventricular blockade of the 1st degree. Additional chords were detected in 21.8%, mitral valve prolapse — in 15.6% of athletes with cardiac arrhythmia. Potentially dangerous arrhythmias in rowers and handball players were most often diagnosed (at  $p < 0.05$ ) during the last competitive period of the annual training cycle — in 37.5 and 20% of cases, relative to 8 and 5%, respectively. **Conclusion.** The data obtained confirm the need to increase the adaptive potential of the cardiovascular system and organize effective post-exercise recovery during periods of the most intense training in order to prevent both local heart overstrain and non-functional overstrain and overtraining syndrome in athletes in cyclic sports.

**KEY WORDS:** athletes; endurance development; heart; arrhythmias.

Сердечные аритмии представляют серьезную проблему в спортивной медицине. «Злокачественные» желудочковые тахикардии, представляющие угрозу жизни, у спортсменов встречаются достаточно редко [1, 12], наиболее часто диагностируются аритмии на фоне спортивного ремоделирования сердца [3, 4, 7].

Происхождение аритмий у спортсменов вызывает множественные дебаты, особенно в зарубежных исследованиях. По мнению большинства зарубежных авторов, нарушения в работе сердца у спортсменов являются следствием заболевания, а не физических нагрузок. Расширенные формы атриовентрикулярной диссоциации, такие как Mobitz II типа и блокада III степени, рассматриваются как патология [10].

По данным К.А. Варлашиной и соавт. (2019), клинически значимыми аритмией могут быть признаны у небольшого числа атлетов (4,8%), и определяются они не столько выраженностью аритмии (более 2000 желудочковых экстрасистол в сутки по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ)), сколько наличием органических поражений миокарда или каналопатий. Потенциально опасные нарушения в основном не связаны с болезнями сердца и каналопатиями и исчезают после прекращения тренировок, что доказывает их связь со спортивным ремоделированием сердца [3, 4].

По данным Е.С. Гавриловой (2013), к экстрасистолической аритмией, при которой диагностируется перенапряжение сердца у спортсменов (большие признаки ЭКГ-нарушений), относят частую (более 10 тыс./сут), нагрузочную, парную, групповую желудочковую экстрасистолию [5], что соответствует по классификации

В. Lown, М. Wolf; М. Ryan (1975) II–V классу, а также множественные, групповые, парные суправентрикулярные экстрасистолы.

Аритмии на фоне спортивного ремоделирования сердца, которые, по мнению Э.В. Земцовского и Е.А. Гавриловой, являются «аритмическим вариантом стрессорной кардиопатии», по данным К.А. Варлашиной и соавт. (2019), соответствуют перенапряжению сердца (функциональному и нефункциональному) и зависят от таких факторов, как высокие нагрузки на выносливость, нарушения метаболизма в миокарде (как следствие гипоксии), морфологические изменения (гипертрофия, дилатации, фиброз), приводящие к изменению электрофизиологических свойств, нейрогуморальный и электролитный дисбаланс, особенности функционирования стресс-лимитирующих систем [2–4].

У спортсмена без выявленной органической сердечно-сосудистой патологии потенциально опасные нарушения (желудочковые и суправентрикулярные аритмии, включая преждевременные желудочковые сокращения) большинством авторов рассматриваются как один из признаков дезадаптации сердца к физическим нагрузкам с развитием как частного синдрома перенапряжения сердечно-сосудистой системы, так и нефункционального перенапряжения, приводящего в случае дальнейшего действия нагрузок к синдрому перетренированности [6, 9].

Наиболее часто у спортсменов встречаются желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и желудочковые тахикардии. ЖЭС (код по МКБ-10 I 49.4) — преждевременное (внеочередное) сокращение сердца, вызванное импульсом, возникшим в одном из отделов внутрисердечной проводя-

дящей системы (пучок Гиса и его ножки, волокна Пуркинье) или миокарда желудочков и суправентрикулярная (наджелудочковая) экстрасистолия (НЖЭС), когда дополнительный импульс исходит из предсердий или атриовентрикулярного узла [8]. ЖЭС отражают процессы электрического ремоделирования желудочков. Наиболее распространенными доброкачественными ЖЭС являются ЖЭС, исходящие из выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) и выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ), демонстрирующие четкую нижнюю ось с высокими напряжениями в отведениях нижних конечностей. Аритмии из ВТПЖ/ВТЛЖ обычно возникают в сердце без структурной патологии. При этом частые, но доброкачественные ЖЭС (более 10–15% от общего числа ЧСС в сутки) могут в дальнейшем ухудшать функцию левого желудочка, вызывая обратимую кардиомиопатию. Высказано мнение, что наличие двух и более ЖЭС на ЭКГ, а при занятиях спортом с высоким уровнем выносливости даже 1 и более ЖЭС требует более тщательного обследования спортсменов на предмет органических нарушений [13].

Желудочковые тахикардии нередко выявляются при амбулаторном холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМЭКГ) у тренированных спортсменов и обычно ассоциируются с благоприятными исходами при отсутствии сердечно-сосудистых нарушений. Было продемонстрировано, что такие аритмии чувствительны к коротким периодам спортивного восстановления и в значительной степени не зависят от физиологического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), связанного с тренировками [11].

По данным отечественных исследователей, различные нарушения ритма сердца диагностируются у спортсменов в 54,4% случаев. При этом потенциально опасные нарушения были установлены у 14,6% спортсменов, а клинически значимые аритмии, удлинение и укорочение интервала Q–T, фибрилляция/трепетание предсердий были диагностированы лишь в 4,8% случаев [3, 4].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить структуру потенциально опасных аритмий, связанных с ремоделированием сердца, и их динамику на протяжении годового учебно-тренировочного цикла в видах спорта с преимущественным развитием выносливости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе училища олимпийского резерва № 1 (УОР-1) Университета физической культуры им. П.Ф. Лесгафта и

государственного бюджетного учреждения Саратовской области «Спортивная школа олимпийского резерва по гребному спорту» (ГБУСО СШОР по гребному спорту). Специализация: академическая гребля, лыжные гонки, гандбол, возраст 18–25 лет, стаж занятий спортом не менее 5 лет, спортивное мастерство — I разряд, кандидаты в мастера спорта, мастера спорта.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (г. Форталеа, 2013), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266 «Правила клинической практики в Российской Федерации». Все спортсмены добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для выявления структуры потенциально опасных аритмий, связанных с ремоделированием сердца, по результатам ХМЭКГ нами была выделена группа спортсменов циклических видов спорта (академическая гребля и лыжные гонки) — 32 человека, имеющие потенциально опасные аритмии, связанные с ремоделированием сердца. В контрольную группу вошли 16 спортсменов без нарушений ритма сердца.

Для установления влияния тренировок, направленных на развитие выносливости, на состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов циклических видов спорта на этапах годового тренировочного цикла проведены исследования в начале и конце учебно-тренировочного года. В основную группу было включено 24 спортсмена-гребца, в группу сравнения — 10 спортсменов-гандболистов.

Исследование проводилось у спортсменов в день отдыха. ХМЭКГ проводили на аппаратах «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)», обеспечивающих 12 отведений. ЭКГ анализировалась с помощью обрабатывающего комплекса на основе IBM PC. Для исключения органических болезней сердца у всех спортсменов проведена эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковой системе PHILIPS iE 33 (Нидерланды). ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях по стандартной методике. Определяли общую физическую работоспособность в тесте PWC170, рекомендованном Международной биологической программой Всемирной организации здравоохранения.

Физиологический (типичный для спортсменов, доброкачественный), пограничный и патологический (потенциально опасный) характер нарушений ритма сердца у спортсменов опре-

деляли согласно методическим рекомендациям по критериям допуска совершеннолетних лиц к занятиям спортом (2020) [9] и международным рекомендациям по интерпретации ЭКГ у спортсменов [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе спортсменов, имеющих потенциально опасные аритмии, почти в половине случаев была установлена желудочковая экстрасистолия — 15 (47%) спортсменов (рис. 1). В основном это были мономорфные ЖЭС больше 30 за любой час (II класс по B. Lown, M. Wolf, M. Ryan) — 10 (31,3%) спортсменов, у 4 (12,5%) спортсменов — парные ЖЭС (IV класс по B. Lown, M. Wolf, M. Ryan), у 1 (3,2%) спортсмена — групповые ЖЭС (V класс по B. Lown, M. Wolf, M. Ryan).

В группе спортсменов, имеющих потенциально опасные аритмии, суправентрикулярная экстрасистолия установлена у 11 (34%) спортсменов (рис. 1). В основном это были множественные экстрасистолы — 6 (18,5%) спортсменов. Парные экстрасистолы выявлены у 1 (3,1%) спортсмена, групповые у 3 (9,3%) спортсменов.

Синдром подавленного синусового узла диагностирован у 6 (19%) спортсменов, имеющих потенциально опасные аритмии (рис. 1).

В пяти случаях (15,6%) экстрасистолы сочетались с миграцией водителя ритма и в трех случаях (9,4%) с атриовентрикулярной блокадой I степени.

Сравнительный анализ результатов ЭхоКГ в группе спортсменов с потенциально опасными аритмиями и спортсменов без нарушений ритма сердца статистически значимых особенностей не выявил. Отмечена лишь тенденция к увеличению в группе спортсменов с аритмиями толщины задней стенки левого желудочка и массы миокарда (табл. 1).

У спортсменов с нарушением ритма сердца дополнительные хорды выявлены у 7 (21,8%), пролапс митрального клапана — у 5 (15,6%) спортсменов. В группе спортсменов без нарушения ритма сердца дополнительные хорды выявлены

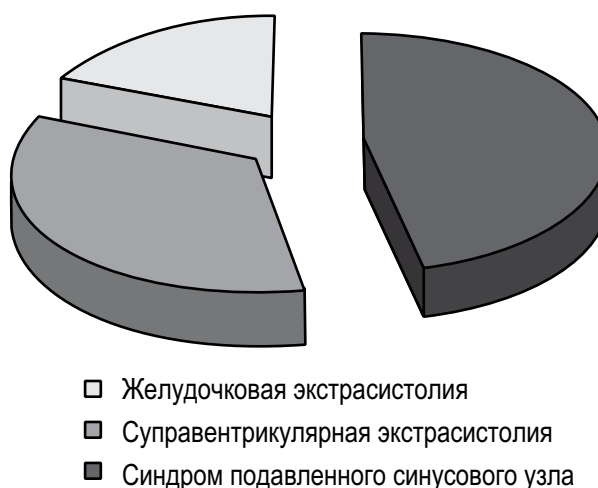


Рис. 1. Структура потенциально опасных аритмий у спортсменов циклических видов спорта (n=32)

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ в группе спортсменов с аритмиями и в контрольной группе

| Определяемые показатели  | Спортсмены с аритмиями (n=32) | Спортсмены без аритмий (n=16) | Статистическая значимость различий |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| КДР ПЖ, мм               | 33,2±2,1                      | 31,9±2,3                      | p>0,05                             |
| ТМЖПд, мм                | 10,4±1,3                      | 10,2±1,1                      | p>0,05                             |
| ТМЖПс, мм                | 13,1±1,2                      | 12,2±1,5                      | p>0,05                             |
| КДР ЛЖ, мм               | 55,6±2,85                     | 54,9±3,1                      | p>0,05                             |
| КСР ЛЖ, мм               | 36,4±3,0                      | 35,8±3,2                      | p>0,05                             |
| ТЗСЛЖд, мм               | 11,9±1,1                      | 9,2±0,9                       | p>0,05 (t=1,9)                     |
| ТЗСЛЖс, мм               | 13,5±1,0                      | 11,0±1,2                      | p>0,05 (t=1,6)                     |
| ММ, г                    | 296,4±30,5                    | 239,9±21,8                    | p>0,05 (t=1,5)                     |
| ММ/ППТ, г/м <sup>2</sup> | 137,5±21,3                    | 129,4±20,5                    | p>0,05                             |
| ОТСд                     | 0,33±0,03                     | 0,32±0,06                     | p>0,05                             |
| ОТСс                     | 0,42±0,04                     | 0,44±0,06                     | p>0,05                             |
| ДЛП, мм                  | 38,4±3,3                      | 32,5±3,1                      | p>0,05                             |

**Примечание:** ДЛП — диаметр левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДР ПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ММ — масса миокарда; ММ/ППТ — индекс массы миокарда; ОТСд — относительная толщина стенок в диастолу, ОТСс — относительная толщина стенок в систолу; ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТЗСЛЖс — толщина задней стенки левого желудочка в систолу; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТМЖПс — толщина межжелудочковой перегородки в систолу.

лишь в 2 (12,5%) случаях, пролапс митрального клапана не выявлялся. Таким образом, малые аномалии развития сердца (МАРС), несмотря на то что они в настоящее время не рассматриваются как противопоказания для занятий спортом [9], достоверно чаще наблюдались у спортсменов с потенциально опасными аритмиями — 37,5 относительно 12,5%, ( $p \leq 0,05$  при  $t=2,1$ ).

Для установления влияния тренировок на состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов гребцов и гандболистов на этапах годового тренировочного цикла проведены исследования (в начале и конце учебно-тренировочного года).

Анализ общей физической работоспособности в тесте PWC170 показал в конце года ее статистически значимый рост в обеих группах спортсменов: с  $19,1 \pm 0,7$  до  $22,5 \pm 0,9$  кгм/мин в академической гребле (при  $p \leq 0,01$ ) и с  $17,2 \pm 1,1$  до  $20,9 \pm 0,8$  кгм/мин в гандболе (при  $p \leq 0,05$ ).

По данным ХМЭКГ потенциально опасные аритмии у гребцов и гандболистов наиболее часто диагностировались на последнем соревновательном периоде годового тренировочного цикла — в 37,5 и 20% случаев относительно 8 и 5%, соответственно (при  $p \leq 0,05$ ), что подтверждает их связь с нефункциональным перенапряжением, наиболее часто диагностируемым именно в этот период.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам ХМЭКГ определена структура потенциально опасных аритмий у спортсменов, тренирующих преимущественно выносливость: желудочковая экстрасистолия — 47%; суправентрикулярная экстрасистолия — 34%; синдром подавленного синусового узла — 19%.

2. Малые аномалии развития сердца чаще наблюдаются у спортсменов с нарушениями ритма сердца — 37,5 относительно 12,5%.

3. Потенциально опасные аритмии у спортсменов-гребцов и гандболистов наиболее часто диагностируются на последнем соревновательном периоде годового тренировочного цикла — в 37,5 и 20% случаев относительно 8 и 5%, соответственно. Это подтверждает их связь с нефункциональным перенапряжением, наиболее часто диагностируемым именно в этот период.

4. Полученные данные подтверждают необходимость повышения адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы и организации эффективного пострегуляторного восстановления в периоды наиболее интенсивных тренировок с целью профилактики как локального перенапряжения сердца, так и нефункцио-

нального перенапряжения и синдрома перетренированности у спортсменов в циклических видах спорта к концу спортивного сезона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б. Профилактика срыва адаптации сердечно-сосудистой системы у спортсменов методом криотерапии. Педиатр. 2018; 9(6): 83–92. DOI: 10.17816/PED9683-92.
2. Василенко В.С., Семенова Е.С., Семенова Ю.Б. Липиды крови у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса. Педиатр. 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14.
3. Варлашина К.А., Балыкова Л.А., Власова Е.И. и др. Распространенность нарушений ритма и проводимости сердца у юных спортсменов. Ораб-Online. 2019; 123(2): 1–7. Доступен по: <https://journal.mrsu.ru/arts/gasprostranennost-narushenij-ritma-i-provodimosti-serdca-u-yunux-sportsmenov>. (дата обращения 16.09.2022).
4. Варлашина К.А., Балыкова Л.А., Ивянский С.А. и др. Нарушения ритма сердца у юных футболистов, распространенность и подходы к коррекции с использованием метаболического средства. Педиатрия и детская хирургия. 2019; 97(3): 36–9. Доступен по: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_42197853\\_43306100.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_42197853_43306100.pdf) (дата обращения 16.09.2022).
5. Гаврилова Е.А. Современные представления о синдроме перетренированности. Спортивная медицина: наука и практика. 2013; 10(1): 77–8.
6. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. Санкт-Петербург: Институт кардиологической техники; 2004.
7. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
8. МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Доступен по: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8232> (дата обращения 16.09.2022).
9. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А., Ключников С.О. и др. Критерии допуска совершеннолетних лиц к занятиям спортом (тренировкам и спортивным соревнованиям) в соответствии с видом спорта, спортивной дисциплиной, полом и возрастом при заболеваниях, патологических состояниях и отклонениях со стороны сердечно-сосудистой системы. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство; 2020. Доступен по: <https://www.sportfmba.ru/nauka/metodicheskie-rekomendatsii-2/download/82-public-metodicheskie-rekomendatsii-970-kriterii-dopuska-sovershennoletnikh-lits-k-zanyatiyam-sportom-trenirovкам-i-sportivnym-sorevnovaniyam-v-sootvetstvii-s-vidom-sporta-sportivnoj>

distsiplinoy-polom-i-vozrastom-pri-zabolevaniyakh-patologicheskikh-sostoyaniyakh-i-otkloneniya-kh-sostorony-serd (дата обращения 16.09.2022).

10. Barold S., Padeletti L. Mobitz type II second-degree atrioventricular block in athletes: true or false? *Br J Sports Med.* 2011; 45(9): 687–90. DOI: 10.1136/bjism.2008.047365.
11. Biffi A., Maron B., Culasso F. et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(5): 697–703. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049.
12. Carbone A., D'Andrea A., Riegler L. et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails. *World J Cardiol.* 2017; 9(6): 470–80. DOI: 10.4330/wjc.v9.i6.470.
13. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2021; 42(1): 17–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
14. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A. et al. International Recommendations or Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(8): 1057–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.015.

## REFERENCES

1. Vasilenko V.S., Mamiev N.D., Semenova Yu.B. Profilaktika sryva adaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy u sportsmenov metodom krioterapii [Prevention of disruption of adaptation of the cardiovascular system in athletes by cryotherapy]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 83–92. DOI: 10.17816/PED9683-92. (in Russian).
2. Vasilenko V.S., Semenova E.S., Semenova Yu.B. Lipidy krovi u sportsmenov v zavisimosti ot napravlenosti trenirovochnogo processa [Blood lipids in athletes depending on the orientation of the training process]. *Pediatr.* 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14. (in Russian).
3. Varlashina K.A., Balykova L.A., Ivyansky S.A. i dr. Prevalence of arrhythmias and cardiac conduction disorders in young athletes. *Ogaryov-Online.* 2019; 123(2): 1–7. Available at: <https://journal.mrsu.ru/arts/rasprostranennost-narushenij-ritma-i-provodimosti-serdca-u-yunyx-sportsmenov>. (accessed 16.09.2022). (in Russian).
4. Varlashina K.A., Balykova L.A., Ivyanskiy S.A. i dr. Cardiac arrhythmias in young footballers, prevalence and approaches to correction using metabolic agents. *Pediatriya i detskaya khirurgiya — Pediatrics and children's surgery.* 2019; 3(97): 36–9. Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_42197853\\_43306100.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_42197853_43306100.pdf) (accessed 16.09.2022). (in Russian).
5. Gavrilova E.A. Modern ideas about the syndrome of overtraining. *Sports medicine: science and practice.* 2013; 10(1): 77–8. (in Russian).
6. Zemcovskij E.V., Tihonenko V.M., Reeva S.V., Demidova M.M. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoy nervnoj sistemy [Functional diagnostics of the state of the autonomic nervous system]. Sankt-Peterburg: Institut kardiologicheskoy tekhniki; 2004. (in Russian).
7. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62. (in Russian).
8. ICD 10 — International Classification of Diseases of the 10th revision. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8232> (accessed 16.09.2022). (in Russian).
9. Sharykin A.S., Badtiyeva V.A., Klyuchnikov S.O. i dr. Kriterii dopuska sovershennoletnikh lits k zanyatiyam sportom (trenirovkam i sportivnym sorevnovaniyam) v sootvetstvii s vidom sporta, sportivnoy distsiplinoi, polom i vozrastom pri zabolevaniyakh, patologicheskikh sostoyaniyakh i otkloneniya-kh so storony serdechno-sosudistoy sistemy [Criteria for the admission of adults to sports (training and sports competitions) in accordance with the sport, sports discipline, gender and age in diseases, pathological conditions and abnormalities in the cardiovascular system]. *Metodicheskiye rekomendatsii.* Moskva: Federal'noye mediko-biologicheskoye agentstvo; 2020. Available at: <https://www.sportfmba.ru/nauka/metodicheskie-rekomendatsii-2/download/82-public-metodicheskie-rekomendatsii/970-kriterii-dopuska-sovershennoletnikh-lits-k-zanyatiyam-sportom-trenirovkam-i-sportivnym-sorevnovaniyam-v-sootvetstvii-s-vidom-sporta-sportivnoy-distciplinoy-polom-i-vozrastom-pri-zabolevaniyakh-patologicheskikh-sostoyaniyakh-i-otkloneniya-kh-so-storony-serd> (accessed 16.09.2022). (in Russian).
10. Barold S., Padeletti L. Mobitz type II second-degree atrioventricular block in athletes: true or false? *Br J Sports Med.* 2011; 45(9): 687–90. DOI: 10.1136/bjism.2008.047365.
11. Biffi A., Maron B., Culasso F. et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(5): 697–703. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049.
12. Carbone A., D'Andrea A., Riegler L. et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails. *World J Cardiol.* 2017; 9(6): 470–80. DOI: 10.4330/wjc.v9.i6.470.
13. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2021; 42(1): 17–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
14. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A. et al. International Recommendations or Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(8): 1057–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.015.

## ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Галина Анатольевна Суслова, Василий Михайлович Суслов, Глеб Петрович Царёв, Инна Мамуковна Сарчимелия, Наталья Павловна Бурэ, Виктория Алексеевна Гречанова, Елена Игоревна Адулас, Лариса Николаевна Либерман

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Галина Анатольевна Суслова — д.м.н., заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО. E-mail: docgas@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-7448-762X

**Для цитирования:** Суслова Г.А., Суслов В.М., Царёв Г.П., Сарчимелия И.М., Бурэ Н.П., Гречанова В.А., Адулас Е.И., Либерман Л.Н. Транскраниальная микрополяризация в коррекции когнитивных нарушений у пациентов дошкольного возраста // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.27.40.005>

Поступила: 18.10.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ.** Когнитивные нарушения у детей — одна из наиболее актуальных и частых проблем детской неврологии, приводящая к затруднениям в обучении, поведенческим проблемам и социальной дезадаптации. Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) является одним из наиболее перспективных физиотерапевтических методов лечения когнитивных нарушений у пациентов взрослого и детского возраста. **Цель исследования** — оценить эффективность транскраниальной микрополяризации в коррекции когнитивных нарушений у пациентов дошкольного возраста. В исследование был включен 21 пациент с когнитивными нарушениями, из них 19 мальчиков и 2 девочки. Всем пациентам проводилась микрополяризация курсом из 10 процедур с применением постоянного электрического тока с напряжением 0,4 мкА с наложением электродов на субдоминантное полушарие в лобную (отведения Fp1 или Fp2) и теменную (отведения P3 или P4) области. Все пациенты оценивались по шкале Векслера, матрицам Равена и шкале «Самочувствие, активность, настроение» (САН) на исходном уровне и после проведения 10 процедур. **Результаты.** Средние значения теста Векслера на исходном уровне составляли  $77 \pm 4$  балла. При повторном обследовании средний балл составлял  $82 \pm 5$  ( $p < 0,01$ ). При оценке по матрицам Равена средний балл составлял  $12 \pm 2$ . При повторной оценке средние значения составляли  $13 \pm 2$  балла ( $p < 0,01$ ). При оценке по шкале САН средний балл в разделе «Самочувствие» составлял  $42,3 \pm 5$  на исходном уровне и  $45,8 \pm 5$  при оценке в динамике ( $p < 0,01$ ), в разделе «Активность» —  $37,3 \pm 4$  в начале исследования и  $41,1 \pm 4$  при повторной оценке ( $p < 0,01$ ), в разделе «Настроение» —  $42,6 \pm 3$  на исходном уровне и  $43,6 \pm 3$  при оценке в динамике. Таким образом, применение транскраниальной микрополяризации у детей с нарушением когнитивных функций позволяет улучшить когнитивный статус пациентов, повысить их общее самочувствие и активность.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транскраниальная микрополяризация; ТКМП; физиотерапия; когнитивные нарушения.

## TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN THE CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PRESCHOOL PATIENTS

© Galina A. Suslova, Vasily M. Suslov, Gleb P. Tsarev, Inna M. Sarchimelia, Natalia P. Bure, Victoria A. Grechanova, Elena I. Adulas, Larisa N. Liberman

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

**Contact information:** Galina A. Suslova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Rehabilitology of FP and DPO. E-mail: docgas@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-7448-762X

**For citation:** Suslova GA, Suslov VM, Tsarev GP, Sarchimelia IM, Bure NP, Grechanova VA, Adulas EI, Liberman LN. Transcranial direct current stimulation in the correction of cognitive impairment in preschool patients. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(1):41–46. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.27.40.005>

Received: 18.10.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT.** Cognitive impairment in children is one of the most relevant and frequent problems of pediatric neurology, leading to learning difficulties, behavioral problems and social maladaptation. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is one of the most promising physiotherapeutic methods for treating cognitive impairment in adult and pediatric patients. **Objective** — to evaluate the effectiveness of tDCS in the correction of cognitive impairment in patients of preschool age. The study included 21 patients with cognitive impairment, including 19 boys and 2 girls. All patients underwent tDCS with a course of 10 procedures using a direct electric current with a voltage of 0.4  $\mu$ A with the application of electrodes on the subdominant hemisphere in the frontal (leads Fp1 or Fp2) and parietal (leads P3 or P4) areas. All patients were evaluated according to the Wexler scale, Raven matrices and the scale “Feeling, Activity, Mood” (FAM) at the initial level and after 10 procedures. **Results.** The average values of the Wexler test at the initial level were  $77 \pm 4$  points. After second examination, the average score was  $82 \pm 5$  ( $p < 0.01$ ). When assessed by Raven matrices, the average score was  $12 \pm 2$  points. When second examination, the average values were  $13 \pm 2$  points ( $p < 0.01$ ). When assessed according to the FAM scale, the average score in the “Feeling” section was  $42.3 \pm 5$  points at the initial level and  $45.8 \pm 5$  when assessed in dynamics ( $p < 0.01$ ), in the “Activity” section —  $37.3 \pm 4$  points at the beginning of the study and  $41.1 \pm 4$  points for second examination ( $p < 0.01$ ), in the “Mood” section —  $42.6 \pm 3$  points at baseline and  $43.6 \pm 3$  points for dynamic examination. Thus, the use of tDCS in children with impaired cognitive function can improve the cognitive status of patients, increase their overall well-being and activity.

**KEY WORDS:** transcranial direct current stimulation; tDCS; physiotherapy; cognitive impairment.

## ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения у детей — одна из актуальных проблем детской неврологии. Их распространенность у детей дошкольного возраста составляет 5–10% [7, 10, 15]. Нарушение когнитивной деятельности приводит к затруднениям в обучении, поведенческим проблемам, вызывает социальную дезадаптацию, что особенно актуально при переходе из дошкольного в школьный возраст [8, 17]. В настоящее время существует большое количество фармакологических и нефармакологических методов, позволяющих улучшить когнитивный статус. Доказано, что своевременное и эффективное лечение позволяет не только повысить когнитивные возможности пациента, но и снизить дозы и частоту приема фармакологических препаратов [1, 3, 13, 18]. Одним из широко распространенных направлений в коррекции когнитивных нарушений является физиотерапия, позволяющая при помощи различных физических факторов оказывать влияние на организм, в том числе на центральную нервную систему [2, 6, 16]. Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) — один из наиболее известных методов физиотерапевтического лечения, основанный на воздействии постоянным электрическим током малой силы на

определенные зоны головного мозга [9, 20]. Согласно литературным данным, применение слабого постоянного электрического тока является наиболее адекватным и физиологическим способом воздействия на нервную систему [11, 19].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность транскраниальной микрополяризации в коррекции когнитивных нарушений у пациентов дошкольного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проходило на базе консультативно-диагностического и многопрофильного центров ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Критерии включения в исследование: дошкольный возраст пациента, нарушение одного или нескольких компонентов когнитивных функций (памяти, внимания, восприятия, гнозиса, праксиса, речевых функций, мышления), установленных на основании неврологической и психологической оценки. Критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе эпилептических приступов или эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), ноотропное или физиотерапевтическое лечение, проводимое не менее чем за 3 месяца

до включения в исследование. В исследовании принимал участие 21 пациент с когнитивными нарушениями (средний возраст  $5,4 \pm 0,5$  года), из них 19 мальчиков (90,4%) и 2 девочки (9,6%).

Перед началом процедур все дети были осмотрены неврологом и физиотерапевтом, была выполнена ЭЭГ для исключения эпилептиформной активности. Микрополяризация проводилась на аппарате Магнот-СЛИП с применением постоянного электрического тока с напряжением 0,4 мкА с наложением электродов на субдоминантное полушарие в лобную (отведения Fp1 или Fp2) и теменную (отведения P3 или P4) области. Длительность процедур составляла 45 минут. Курс — 10 процедур, ежедневно с перерывами на выходные дни. Нейропсихологическая оценка проводилась по шкале Векслера и матрицам Равена на исходном уровне и через 10 дней (после прохождения курса микрополяризации). С целью оценки психоэмоционального состояния детей родителями на исходном уровне и после проведенного курса процедур был заполнен опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН). Родителям дана рекомендация заполнять опросник повторно в то же время суток, что и при первом заполнении. Опросник состоит из 30 пар слов, являющихся полярными характеристиками (по 10 пар слов для каждой категории). На бланке обследования между полярными характеристиками располагается рейтинговая шкала. Испытуемому предлагают соотнести свое состояние с определенной оценкой на шкале. При обработке результатов исследования оценки пересчитывались в баллы от 1 до 7. Крайняя степень выраженности негативного полюса пары оценивалась в 1 балл, а крайняя степень выраженности позитивного полюса оценивалась в 7 баллов.

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23.0. Проводился расчет средних значений и доверительного интервала при  $\alpha=0,05$ , рассчитывался t-критерий Стьюдента для средних значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения теста Векслера на исходном уровне в группе испытуемых составлял  $77 \pm 4$  балла. При повторном обследовании после проведенного курса процедур была отмечена статистически достоверная ( $p < 0,01$ ) положительная динамика, средний балл составлял  $82 \pm 5$  (рис. 1).

При оценке по матрицам Равена средний балл составлял  $12 \pm 2$ . При повторной оценке средние значения составляли  $13 \pm 2$  балла ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

При оценке по шкале САН средний балл в разделе «Самочувствие» составлял  $42,3 \pm 5$ , в разделе «Активность» —  $37,3 \pm 4$ , в разделе «Настроение» —  $42,6 \pm 3$ . При повторной оценке через 2 недели была выявлена положительная динамика в разделах «Самочувствие» —  $45,8 \pm 5$  балла и «Активность» —  $41,1 \pm 4$  балла ( $p < 0,01$ ). Не было выявлено статистически достоверных изменений в разделе «Настроение», средний балл составлял  $43,6 \pm 3$  (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

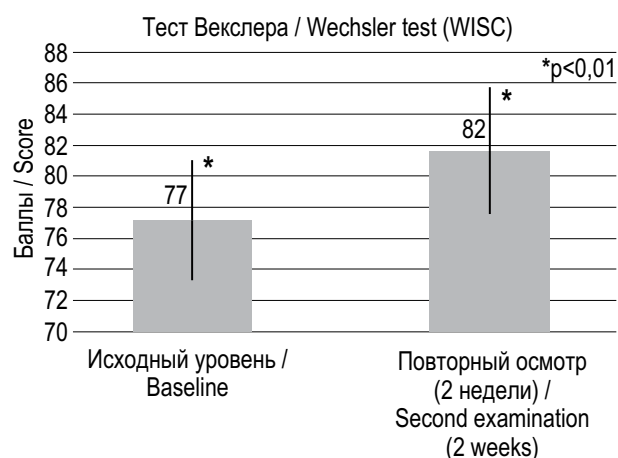


Рис. 1. Оценка пациентов по шкале Векслера на исходном уровне и после проведенных процедур (через 2 недели)

Fig. 1. Assessment of patients on the Wechsler scale at baseline and after the procedures (after 2 weeks)

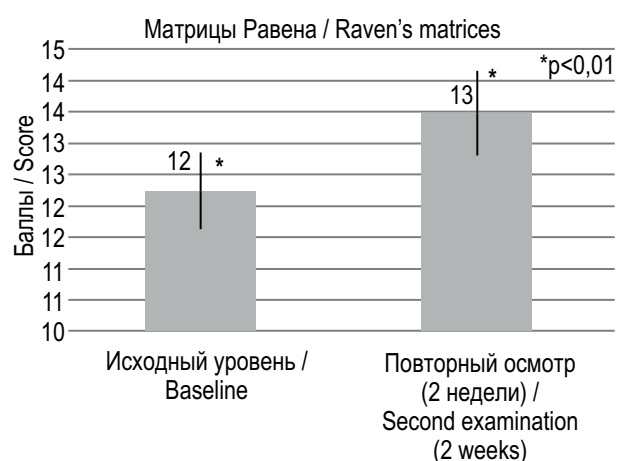


Рис. 2. Оценка пациентов по матрицам Равена на исходном уровне и после проведенных процедур (через 2 недели)

Fig. 2. Evaluation of patients using Raven's matrices at baseline and after the procedures (after 2 weeks)

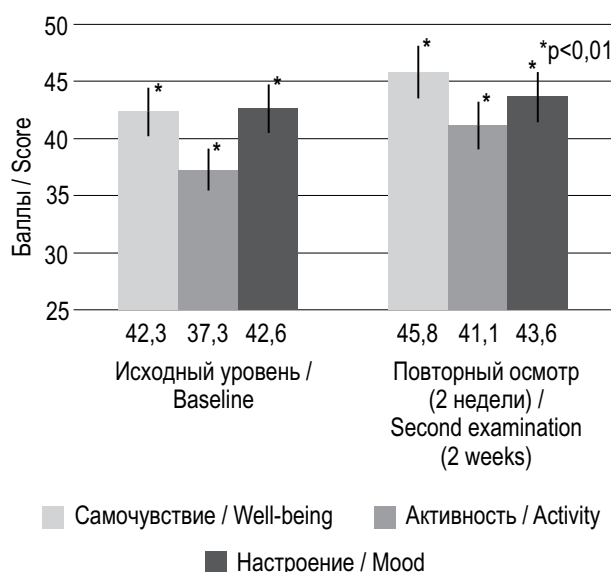


Рис. 3. Оценка пациентов по шкале «Самочувствие, активность, настроение» на исходном уровне и после проведенных процедур (через 2 недели)

Fig. 3. Evaluation of patients on the “Well-being, activity, mood” scale at baseline and after the procedures (after 2 weeks)

Транскраниальная микрополяризация — один из наиболее распространенных методов физиотерапевтического лечения, позволяющий оказывать воздействие на центральную нервную систему с целью коррекции ее функциональных нарушений. Ранее эффективность ТКМП была продемонстрирована другими исследованиями. Так, по данным О.А. Ковалевой и соавт., при анализе эффективности ТКМП у 96 детей с когнитивными нарушениями в возрасте от 6 до 10 лет была выявлена положительная динамика у 80% детей, также у 75% детей сохранялась нормализация показателей кровотока, оцененная при помощи транскраниальной доплерографии. Особенностью данного исследования являлся комплексный подход, сочетающий ТКМП, медикаментозное и психотерапевтическое лечение [5].

В исследовании L.M. Bullard и соавт. (2011) был продемонстрирован эффект ТКМП на способность к обучению у здоровых добровольцев при воздействии на нижнелобные отведения (F8) [12].

В работе Н. Lu, W. Chan и соавт. был оценен эффект от ТКМП в сочетании с тренировкой памяти у 201 пожилого пациента с когнитивными нарушениями. Сочетание этих методик продемонстрировало значительно лучшие результаты спустя 4 недели лечения по сравнению с контрольной группой, выполнявшей только упражнения на тренировку памяти ( $p < 0,05$ ) [14].

В 2019 году О.В. Князева и соавт. оценивали метод ТКМП в составе комплексной медицинской реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. По результатам данного исследования у 40% детей положительный эффект наблюдался уже после 1 месяца лечения. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет [4].

Наиболее часто ТКМП применяется в составе комплексной медицинской реабилитации и медикаментозного лечения для достижения наибольшего терапевтического эффекта. В рамках нашего исследования методика ТКМП применялась изолированно от других методов с целью получения наиболее достоверных данных. В ходе исследования была получена статистически достоверная положительная динамика в виде улучшения как когнитивных функций, так и общего состояния ребенка при оценке по шкале САН самочувствия и активности. Однако не было выявлено статистически достоверных изменений в настроении пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение транскраниальной микрополяризации у детей с нарушением когнитивных функций позволяет улучшить когнитивный статус пациентов, повысить их общее самочувствие и активность

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Вансович Л.И. Применение некоторых физиотерапевтических методов лечения в терапии. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013; 1: 180–1.
3. Киспаева Т.Т. Физиотерапевтическая коррекция когнитивных нарушений в клинике нервных болезней. Медицина и экология. 2009; 52(3): 9–14.
4. Князева О.В., Белоусова М.В., Прусаков В.Ф., Зайкова Ф.Н. Применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12: 64–9.
5. Ковалева О.А., Венцова А.Г., Лигунова Д.М. и др. Сравнительный анализ данных транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга при применении транскраниальной микрополяризации у детей с когнитивными расстройствами. Альманах современной науки и образования. 2017; 6: 54–7.
6. Лебедев В.П. Общие вопросы и основные механизмы эффектов транскраниальной электростимуляции.

- В сб.: Лечебные эффекты центральных и периферических электровоздействий. СПб.; 2001: 5–7.
7. Соколов С.В., Заболотский Д.В. Когнитивные дисфункции у ортопедических больных. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(2): 49–51.
8. Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков. Санкт-Петербург: Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2004.
9. Шелякин А.М., Преображенская О.В., Богданов И.Г. Клиническая эффективность и физиологический анализ микрополяризации мозга. Сб: Актуальные вопросы физиотерапии и курортологии. СПб.; 2003: 68–9.
10. Ageranioti-Bélanger S., Brunet S., D'Anjou G. et al. Behaviour disorders in children with an intellectual disability. *Paediatr Child Health*. 2012; 17(2): 84–8. DOI: 10.1093/pch/17.2.84.
11. Bennabi D., Haffen E. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sci*. 2018; 8(5): 81. DOI: 10.3390/brainsci8050081.
12. Bullard L.M., Browning E.S., Clark V.P. et al. Transcranial Direct Current Stimulation's Effect on Novice Versus Experienced Learning. *Exp Brain Res*. 2011; 213(1): 9–14. DOI: 10.1007/s00221-011-2764-2.
13. Cai M., Guo Z., Xing G. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive Function in Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2019; 33(2): 170–8. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000304.
14. Lu H., Chan S., Chan W. et al. Randomized Controlled Trial of TDCS on Cognition in 201 Seniors With Mild Neurocognitive Disorder. *nn Clin Transl Neurol*. 2019; 6(10): 1938–48. DOI: 10.1002/acn3.50823.
15. Marrus N., Hall L. Intellectual Disability and Language Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017; 26(3): 539–54. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001.
16. Martin D.M., Liu R., Alonzo A. et al. Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Enhance Cognitive Training: Effect of Timing of Stimulation. *Exp Brain Res*. 2014; 232(10): 3345–51. DOI: 10.1007/s00221-014-4022-x.
17. Ogundele M.O. Behavioural and emotional disorders in childhood: A brief overview for paediatricians. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 9–26. Published 2018 Feb 8. DOI: 10.5409/wjcp.v7.i1.9.
18. Reinhart R.M., Cosman J.D. Using Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) to Understand Cognitive Processing. *Atten Percept Psychophys*. 2017; 79(1): 3–23. DOI: 10.3758/s13414-016-1224-2.
19. Stagg C.J., Antal A., Nitsche M.A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT*. 2018; 34(3): 144–52. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000510.
20. Thair H., Holloway A.L., Newport R. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci*. 2017; 11: 641. DOI: 10.3389/fnins.2017.00641.

## REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. i dr. *Nevrologiya* [Neurology]. Nacional'noe rukovodstvo. Tom 1. Moskva: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian).
2. Vansovich L.I. *Primenenie nekotoryh fizioterapevticheskikh metodov lecheniya v terapii* [The use of some physiotherapy treatments in therapy]. *Vestnik Kazanskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2013;1: 180–1. (in Russian).
3. Kispaveva T.T. *Fizioterapevticheskaya korrekciya kognitivnyh narushenij v klinike nervnyh boleznej* [Physiotherapeutic correction of cognitive impairments in the clinic of nervous diseases]. *Medicina i ekologiya*. 2009; 52(3): 9–14. (in Russian).
4. Knyazeva O.V., Belousova M.V., Prusakov V.F., Zajkova F.N. *Primenenie transkranial'noj mikropolyarizacii v kompleksnoj rehabilitacii detej s rasstrojstvom ekspresivnoj rechi* [The use of transcranial micropolarization in the complex rehabilitation of children with expressive speech disorder]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2019; 12: 64–9. (in Russian).
5. Kovaleva O.A., Vencova A.G., Ligonova D.M. et al. *Sravnitel'nyj analiz dannyh transkranial'noj dopplerografii sosudov golovnog mozga pri primenenii transkranial'noj mikropolyarizacii u detej s kognitivnymi rasstrojstvami* [Comparative analysis of data from transcranial Doppler ultrasonography of cerebral vessels using transcranial micropolarization in children with cognitive impairments]. *Al'manah sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2017; 6: 54–7. (in Russian).
6. Kovaleva O.A., Vencova A.G., Ligonova D.M. et al. *Sravnitel'nyj analiz dannyh transkranial'noj dopplerografii sosudov golovnog mozga pri primenenii transkranial'noj mikropolyarizacii u detej s kognitivnymi rasstrojstvami* [General questions and main mechanisms of the effects of transcranial electrical stimulation]. *Al'manah sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2017; 6: 54–7. (in Russian).
7. Sokolov S.V., Zabolotskij D.V. *Kognitivnye disfunkcii u ortopedicheskikh bol'nyh* [Cognitive dysfunctions in orthopedic patients]. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(2): 49–51. (in Russian).
8. Chutko L.S., Pal'chik A.B., Kropotov Yu.D. *Sindrom narusheniya vnimaniya s giperaktivnost'yu u detej i podrostkov* [Attention disorder with hyperactivity in children and adolescents]. *Sankt-Peterburg: Rossijskaya medicinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii*. 2004. (in Russian).
9. Shelyakin A.M., Preobrazhenskaya I.G., Bogdanov O.V. *Klinicheskaya effektivnost' i fiziologicheskij analiz mikropolyarizacii mozga* [Clinical efficacy and physiological analysis of brain micropolarization]. *Sb: Aktual'nye*

- voprosy fizioterapii i kurortologii. Sankt-Peterburg; 2003: 68–9. (in Russian).
10. Ageranioti-Bélanger S., Brunet S., D'Anjou G. et al. Behaviour disorders in children with an intellectual disability. *Paediatr Child Health*. 2012; 17(2): 84–8. DOI: 10.1093/pch/17.2.84.
  11. Bennabi D., Haffen E. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sci*. 2018; 8(5): 81. DOI: 10.3390/brainsci8050081.
  12. Bullard L.M., Browning E.S., Clark V.P. et al. Transcranial Direct Current Stimulation's Effect on Novice Versus Experienced Learning. *Exp Brain Res*. 2011; 213(1): 9–14. DOI: 10.1007/s00221-011-2764-2.
  13. Cai M., Guo Z., Xing G. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive Function in Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2019; 33(2): 170–8. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000304.
  14. Lu H., Chan S., Chan W. et al. Randomized Controlled Trial of TDCS on Cognition in 201 Seniors With Mild Neurocognitive Disorder. *nn Clin Transl Neurol*. 2019; 6(10): 1938–48. DOI: 10.1002/acn3.50823.
  15. Marrus N., Hall L. Intellectual Disability and Language Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017; 26(3): 539–54. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001.
  16. Martin D.M., Liu R., Alonzo A. et al. Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Enhance Cognitive Training: Effect of Timing of Stimulation. *Exp Brain Res*. 2014; 232(10): 3345–51. DOI: 10.1007/s00221-014-4022-x.
  17. Ogundele M.O. Behavioural and emotional disorders in childhood: A brief overview for paediatricians. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 9–26. Published 2018 Feb 8. DOI: 10.5409/wjcp.v7.i1.9.
  18. Reinhart R.M., Cosman J.D. Using Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) to Understand Cognitive Processing. *Atten Percept Psychophys*. 2017; 79(1): 3–23. DOI: 10.3758/s13414-016-1224-2.
  19. Stagg C.J., Antal A., Nitsche M.A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT*. 2018; 34(3): 144–52. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000510.
  20. Thair H., Holloway A.L., Newport R. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci*. 2017; 11: 641. DOI: 10.3389/fnins.2017.00641.

DOI: 10.56871/MTP.2023.59.10.006  
УДК 616-056.3-053.2+616.5-002.2-06+574.24+579.61+616.34-008.87+616.15+578.825.13

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

© Анастасия Павловна Листопадова, Анастасия Алексеевна Кастрикина,  
Арина Алексеевна Корнева, Анна Никитична Завьялова, Юлия Евгеньевна Замятин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Анастасия Павловна Листопадова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5220-3414

**Для цитирования:** Листопадова А.П., Кастрикина А.А., Корнева А.А., Завьялова А.Н., Замятин Ю.Е. Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.10.006>

Поступила: 18.10.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ.** Атопический дерматит (АтД) — неконтагиозное воспалительное заболевание с рецидивирующим течением, сопровождающееся выраженным кожным зудом, сухостью, эритемой с типичными возрастными особенностями локализации и морфологией высыпаний. Данная нозология представляет весомую проблему в педиатрии, являясь также одной из самых ранних проявлений аллергической патологии в детском возрасте. Патогенез заболевания продолжает активно изучаться. **Цель исследования** — выявление взаимосвязи между показателями микробиома кишечника, зева и носа, уровнем маркеров воспаления и тяжестью заболевания у детей различных возрастных групп. **Материалы и методы.** Проанализировано 80 историй болезни пациентов с АтД, наблюдавшихся в кожно-венерологическом отделении многопрофильной клиники СПбГПМУ с 2019 по 2021 г. Возрастные группы выделялись согласно критериям ВОЗ. Тяжесть АтД оценивалась по шкале SCORAD. Исследование микробиома осуществлялось культуральным методом; проведено определение уровня АСТ и антистрептолизина-О, IgE, IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. **Результаты.** Не было выявлено связи между степенью тяжести атопического дерматита и особенностями микробиома. Повышение АСЛ-О в группе первого детства соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus viridans* в мазках из зева. Повышение АСТ предположительно связано с количеством общего IgE в крови и наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит; кишечная микробиота; шкала SCODAD; маркеры воспаления; дети.

## MICROBIOME FEATURES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IN DIFFERENT AGE PERIODS

© Anastasia P. Listopadova, Anastasia M. Kastrikina, Arina A. Korneva,  
Anna N. Zavyalova, Yulia E. Zamyatina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

**Contact information:** Anastasia P. Listopadova — PhD, Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5220-3414

**For citation:** Listopadova AP, Kastrikina AM, Korneva AA, Zavyalova AN, Zamyatina YuE. Microbiome features in children with atopic dermatitis in different age periods. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.10.006>

Received: 18.10.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT.** Atopic dermatitis (AD) is a non-contagious inflammatory disease with a relapsing course, accompanied by severe skin itching, dryness, erythema with typical age-related localization and morphology of rashes. This nosology is a significant problem in pediatrics, being also one of the earliest manifestations of allergic pathology in childhood. The pathogenesis of the disease continues to be actively studied. *The purpose of the study* is to identify the relationship between the indicators of the microbiome of the intestines, pharynx and nose, the level of inflammation markers and the severity of the disease in children of different age groups. *Materials and methods.* We analyzed 80 case histories of patients with AD observed in the dermatovenerology department of the multidisciplinary clinic of St. Petersburg State Medical University since 2019 to 2021. Age groups were allocated according to the WHO criteria. The severity of AD was assessed using the SCORAD scale. The microbiome was studied by the culture method; determined such laboratory parameters as the level of AST and antistreptolysin-O, IgE, IgG to cytomegalovirus, Epstein–Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae* in the blood. Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 program. *Results.* No relationship was found between the severity of atopic dermatitis and the characteristics of the microbiome. The increase in ASL-O in the first childhood group is correlated with the presence of a significant amount of *Streptococcus viridans* in throat swabs. The increase in AST is presumably associated with the amount of total IgE in the blood and the presence of IgG to cytomegalovirus, Epstein–Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae*.

**KEY WORDS:** atopic dermatitis; intestinal microbiota; SCODAD scale; inflammation markers; children.

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [4, 20]. Термин «атопия» предложил в 1931 г. американский исследователь А.Ф. Кока (A.F. Coca). Под атопией понимают наследственную предрасположенность к аллергическим реакциям в ответ на сенсибилизацию разными антигенами. Клинические признаки атопии многообразны и могут проявляться различными вариантами, в том числе в виде АтД. Однако сам термин «атопический дерматит» был предложен Л. Хилл (L. Hill) и М. Шульцбергером (M. Sulzberger) в 1935 г. [10].

АтД может возникнуть в любом возрасте, в типичных случаях клиническая картина манифестирует в раннем детстве. В 50% случаев первые проявления АтД обнаруживаются на первом году жизни, реже — в более старшем возрасте. Заболеваемость АтД за последние десятилетия выросла более чем в 2 раза и достигла примерно 20% среди детского населения мира [1, 14, 20, 23]. АтД чаще встречается в высококоразвитых странах, в городах (реже в сельской местности) и при более высоком социально-экономическом статусе, что предполагает недостаточную экспозицию к инфекционным агентам. Дети, посещающие детские дошкольные учреждения, имеющие много контактов со своими сверстниками, реже болеют АтД, чем их сверстники с низким

индексом инфекционной заболеваемости. Это объясняется тем, что инфекция способствует преклонению созревания Т-клеток на путь более дифференцированных Th с уменьшением доли низкодифференцированных Th2 [10, 12, 19].

Последние молекулярные исследования способствовали открытию новых звеньев патогенеза АтД, включающих такие ведущие механизмы, как генетическая предрасположенность, нарушения микробиоты кишечника, кожи, каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление [3, 7, 16, 24, 27]. Известно, что микробиота кишечника играет значимую роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в отношении атопии [5, 11, 13, 17, 21, 22, 25].

Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, на данный момент не существует. Обследование пациентов с АтД включает тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологическое обследование. Тяжесть АтД у детей определяют с учетом клинических проявлений, а также по шкалам SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, шкала атопического дерматита), EASY (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести поражения при экземе), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score, шкала оценки тяжести атопического дерматита по шести площадям и шести признакам) [2]. Однако до настоящего времени остается неизвестной взаи-

мосьвязь между степенью тяжести заболевания, кишечной микробиотой и маркерами воспаления у детей с АтД в различных возрастных группах.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление взаимосвязи между показателями микробиома кишечника, зева и носа с уровнем маркеров воспаления и тяжестью заболевания у детей различных возрастных групп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 80 историй болезни пациентов с АтД, наблюдавшихся в кожно-венерологическом отделении многопрофильной клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2019 по 2021 г. Критериями для выбора больных являлись: установленный диагноз «атопический дерматит»; возраст детей от 3 до 13 лет; проведенные анализы кала на дисбактериоз, мазки из носа и зева; биохимический, аллергологический и вирусологический анализы крови. Пациенты были разделены на две возрастные группы: «первое детство» (ПД — от 3 до 7 лет), N=43 чел. (16 мальчиков/27 девочек) и «второе детство» (ВД — от 8 до 13 лет), N=37 чел. (22 мальчика/15 девочек). Степень тяжести АтД оценивали по шкале SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, шкала атопического дерматита). При значении индекса SCORAD до 25 баллов течение АтД определяли как легкое, от 25 до 50 баллов — как средней тяжести, выше 50 баллов — как тяжелое [2].

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные были проверены на нормальность распределения критерием Шапиро–Уилка, описаны в виде медианы и квартилей, критерий Манна–Уитни использовали для оценки различий между выборками. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных величин, нормальность определялась критерием Х-квадрат, а V-Крамера использовался для оценки силы связи между показателями. При уровне  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства детей тяжелое течение АтД в равной степени выявлено как в группе ПД (50–55 баллов у 3 человек; 55–62,5 балла у 18 человек; 62,5–70 баллов у 1 человека), так и у детей ВД (50–57,5 балла — 8 человек; 57,5–65 баллов — 11 человек).

По показателям количественного анализа кала на микробиоту: *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью в повышенных количествах выявлялась у 8,7% среди детей ПД и 5,8% среди детей ВД ( $p=1$ ); *Staphylococcus aureus* (34,8% ПД, 17,6% ВД;  $p=0,297$ ); *Klebsiella pneumoniae* (21,8% ПД, 5,8% ВД;  $p=0,215$ ). Различия статистически незначимы (рис. 1).

По показателям количественного анализа кала на микробиоту: *Escherichia Coli* с нормальной ферментативной активностью в повышенных количествах выявлялась у 8,7% среди детей ПД и 5,8% среди детей ВД ( $p=1$ ); *Staphylococcus aureus* (34,8% ПД, 17,6% ВД;  $p=0,297$ ); *Klebsiella pneumoniae* (21,8% ПД, 5,8% ВД;  $p=0,215$ ). Различия статистически незначимы (рис. 1).

Не было выявлено также значимых различий при оценке качественных показателей. По показателям качественного метода в значительном и обильном количествах были обнаружены: *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью у 50% детей ПД, у 45% среди ВД ( $p=0,763$ ); *Staphylococcus aureus* (0% ПД, 15% ВД;  $p=0,230$ ); *Klebsiella pneumoniae* (5% ПД, 0% ВД;  $p=0,500$ ) (рис. 2).

В мазках из зева преобладали: *Streptococcus viridans* (среди детей ПД в значительном количестве в 90,7% случаев; среди детей ВД в 94,6% случаев;  $p=0,680$ ), *Neisseria* непатогенная (умеренное количество у 79% детей ПД, 86,5% среди ВД;  $p=0,556$ ) (рис. 3). Значимых различий также не было.

В мазках из носа значительное и обильное содержание *Staphylococcus aureus* было одинаково и составило 26,5% в ПД, 35,1% во ВД ( $p=0,463$ ) (рис. 4).

Количество IgE общего в крови (медианное значение в группе ПД 289 (78,5–1482) МЕ/мл, ВД 252 (26,0–1228) МЕ/мл) не отражало выра-

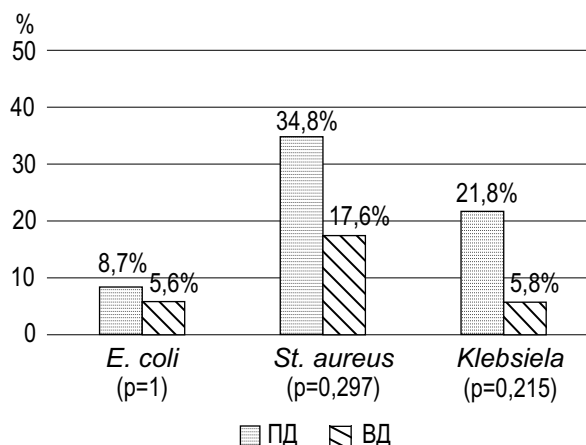


Рис. 1. Количественный метод оценки анализа кала на дисбактериоз в возрастных группах

женность симптомов у пациентов по SCORAD ( $p=0,081$ ).

Обнаруженное наличие антител к цитомегаловирусу (27,9% ПД, 21,6% ВД;  $p=0,608$ ), вирусу Эпштейна–Барр (23,3% ПД, 29,7% ВД;  $p=0,612$ ), *Mycoplasma pneumoniae* (16,3% ПД, 18,9% ВД;

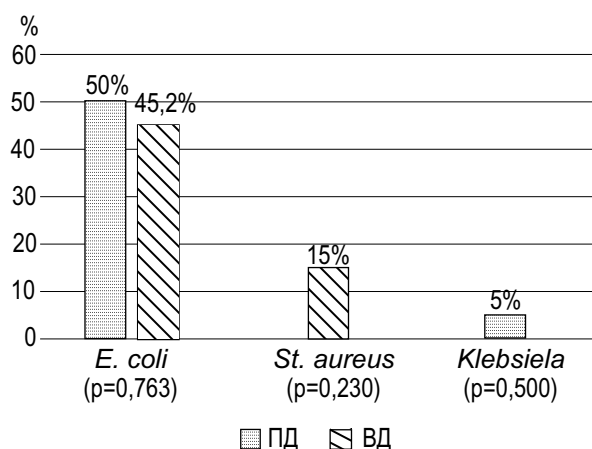


Рис. 2. Качественный метод исследования кала на дисбактериоз

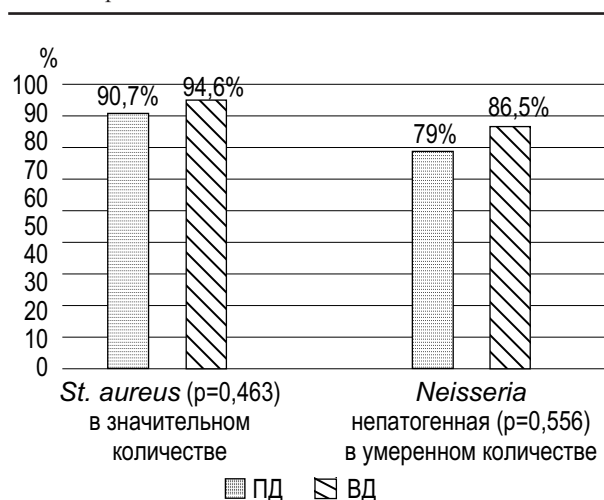


Рис. 3. Бактерии в мазках из зева у детей с atopическим дерматитом

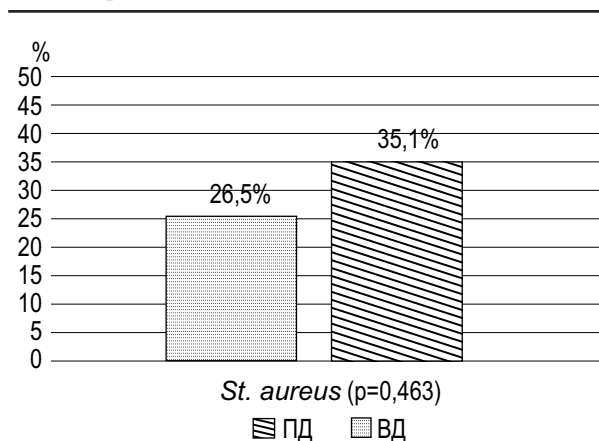


Рис. 4. Мазок из носа у детей с atopическим дерматитом

$p=0,776$ ) не доказало связь со степенью тяжести заболевания и возрастом детей (рис. 6).

Была выявлена связь средней силы, заключающаяся в повышении показателя аспартатаминотрансферазы (АСТ) в основном у детей из группы ПД (20 человек), в группе ВД повышение отмечалось лишь у 5 человек, у остальных пациентов показатель был в норме (V-Крамера = 0,355;  $p=0,001$ ).

Выявлена также сильная связь, заключающаяся в повышении уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) чаще у детей ПД (13 человек), а понижение — в группе ВД (27 человек), (V-Крамера = 0,683;  $p=0,001$ ) (рис. 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Иммунные механизмы, вовлеченные в патогенез atopического дерматита, сложны, и

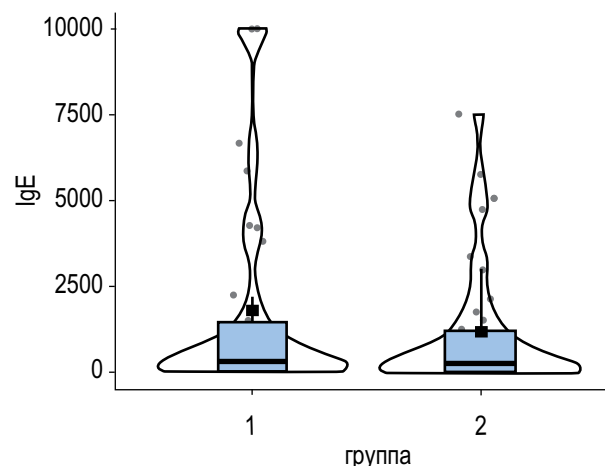


Рис. 5. Уровень Ig E общего в крови у детей с atopическим дерматитом

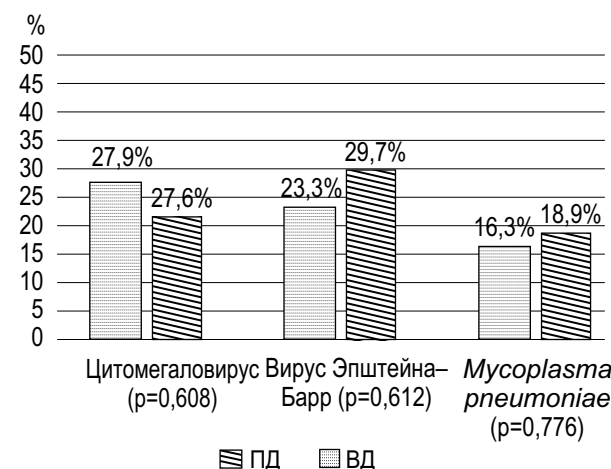


Рис. 6. Наличие IgG в крови у детей с atopическим дерматитом

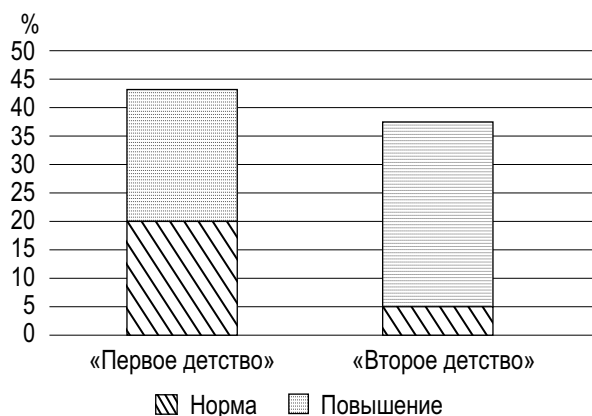


Рис. 7. Уровень аспартатаминотрансферазы в крови у детей с atopическим дерматитом

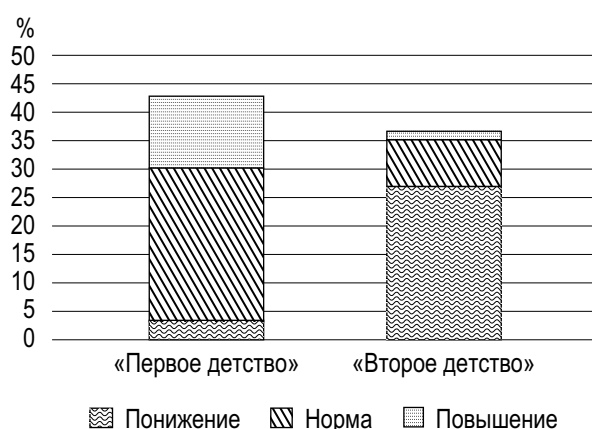


Рис. 8. Уровень антистрептолизина-О в крови у детей с atopическим дерматитом

мало изучена роль кишечной микробиоты в этиопатогенезе АтД. По результатам нашего исследования не было выявлено связи между степенью тяжести АтД и нарушением микробиоты кишечника, зева и носа, определяемыми культуральными методами у детей разных возрастных групп. Выявлено повышение уровня IgE у детей обеих групп, однако его количество не отражало выраженность симптомов у пациентов по шкале SCORAD. Данные согласуются с результатами систематического обзора литературы, который включал 44 исследования и продемонстрировал противоречивые результаты в отношении разнообразия кишечной микробиоты и специфической бактериальной колонизации разных биотопов. Роль кишечного микробиома в возникновении и тяжести ранее существовавшего atopического дерматита остается спорной [6, 8, 9, 15, 18, 26]. Повышение АСЛ-О в группе ПД является маркером стрептококковой инфекции в организме, что, скорее всего, соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus*

*viridans* в мазках зева. Повышение АСТ предположительно связано с количеством общего IgE в крови и наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не было выявлено связи между степенью тяжести atopического дерматита и особенностями микробиома в различных возрастных группах. Повышение уровня АСЛ-О в группе первого детства соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus viridans* в мазках из зева, что требует обязательной санации. Повышение АСТ предположительно связано с наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae* у больных с АтД. Требуется более углубленное изучение роли вирусно-бактериального поражения слизистых оболочек в генезе atopического дерматита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1.
2. Алексеева А.А., Баранов А.А., Вишнёва Е.А. и др. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–94.
3. Анохина Л.С., Георгадзе Н.Г., Михайлова И.А. и др. Современные аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18(3): 259–63.
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Наринская Н.М., Тихомиров А.А. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 12: 31–4.
5. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 5 (117): 13–50.
6. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
7. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. Детская медицина Северо-Запада. 2021; 9(3): 40–53.
8. Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Современное представление о способах коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(3): 41–51.
9. Гладков С.Ф. Реализация atopии в условиях экологического неблагополучия и подходы к ее профилактике. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2017.
10. Горланов И.А. Детская дерматовенерология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

11. Горелов А.В., Захарова И.Н., Хавкин А.И. и др. Резолюция совета экспертов. Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 213–21.
12. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
13. Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Блинов А.Е. и др. Проницаемость кишечной стенки у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом зависит от наличия пищевой аллергии. Forcipe. 2022; 5(S2): 209–10.
14. Замятина Ю.Е., Новикова В.П., Мельникова И.Ю. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 40–9.
15. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н. и др. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(2): 51–7.
16. Игава К. Будущие тенденции в лечении атопического дерматита. Иммунол Мед. 2019; 42(1): 10–5. DOI: 10.1080/25785826.2019.1628467.
17. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
18. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю.С., Новикова В.П. Морфологические и морфометрические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Новикова В.П., Косенкова Т.В. Сборник статей. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. СПб., 2016: 153–66.
19. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. и др. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022.
20. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Атопический дерматит. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России. 2020.
21. Лямина Е.А., Ульянов К.М., Гайдук И.М. Атопическая и аллергическая энтеропатия у детей. FORCIPE. 2022; 5(S3): 661.
22. Манкуте Г.Р., Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. Российский педиатрический журнал. 2015; 6: 46–58.
23. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом. В сборнике: Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века. Материалы III Российской научно-практической конференции. 2011: 79–91.
24. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1): 31–8.
25. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. и др. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020: 324–37.
26. Elisabeth B.M. Petersen, Lone Skov, Jacob P. Thyssen, Peter Jensen. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2019; 99(1): 5–11. DOI: 10.2340/00015555-3008.
27. Dávila I., Sastre J. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018; 28(3): 139–50. DOI: 10.18176/jiaci.0254.

## REFERENCE

1. Avanesyan R.I., Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I. i dr. Peditriya [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2009; 1. (in Russian).
2. Alekseyeva A.A., Baranov A.A., Vishnova Ye.A. i dr. Atoicheskiy dermatit u detey: sovremennyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i terapii [Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2016; 15 (3): 279–94. (in Russian).
3. Anokhina L.S., Georgadze N.G., Mikhaylova I.A. i dr. Sovremennyye aspekty patogeneza i terapii atopicheskogo dermatita [Modern aspects of pathogenesis and therapy of atopic dermatitis]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019; 18(3): 259–63. (in Russian).
4. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Narinskaya N.M., Tikhomirov A.A. RMZH. Meditsinskoye obozreniye. 2019; 12: 31–4. (in Russian).
5. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. i dr. Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoye sostoyaniye problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrektsiya [Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 5 (117): 13–50. (in Russian).
6. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva; 2020. (in Russian).
7. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravtsova K.A., Volkova I.S. Sostoyaniye mikroekologii kishechnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte [The state of intestinal microecology and the activity of the local immune response in the age aspect]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).

8. Volynets G.V., Khavkin A.I. Sovremennoye predstavleniye o sposobakh korrektsii kishechnoy mikrobioty pri disbioze [Modern understanding of the ways to correct the intestinal microbiota in dysbiosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(3): 41–51. (in Russian).
9. Gladkov S.F. Realizatsiya atopii v usloviyakh ekologicheskogo neblagopoluchiya i podkhody k yeye profilaktike [Realization of atopy in conditions of ecological trouble and approaches to its prevention]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Kemerovo; 2017. (in Russian).
10. Gorlanov I.A. Detskaya dermatovenerologiya [Pediatric dermatovenerology]. *Uchebnik*. Moskva: GEOTAR-Media Publ; 2017. (in Russian).
11. Gorelov A.V., Zakharova I.N., Khavkin A.I. i dr. Rezolyutsiya soвета ekspertov. Disbioz. Blizhayshiye i otdalennyye posledstviya narusheniya mikrobioma i varianty ikh korrektsii s pomoshch'yu probiotikov [Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disturbance and options for their correction with the help of probiotics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(1): 213–21. (in Russian).
12. Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detey [Immunity and atopy. Features in children]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
13. Zamyatina Yu.Ye., Listopadova A.P., Blinov A.Ye. i dr. Pronitsayemost' kishechnoy stenki u detey s NR-assotsirovannym khronicheskim gastritom i atopicheskim dermatitom zavisit ot nalichiya pishchevoy allergii [The permeability of the intestinal wall in children with HP-associated chronic gastritis and atopic dermatitis depends on the presence of food allergies]. *Forcipe*. 2022; 5(S2): 209–10. (in Russian).
14. Zamyatina Yu.Ye., Novikova V.P., Mel'nikova I.Yu. Atopicheskiy dermatit i zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta [Atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2020; 5(1): 40–9. (in Russian).
15. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N. i dr. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11(2): 51–7. (in Russian).
16. Igava K. Budushchiye tendentsii v lechenii atopicheskogo dermatita [Future trends in the treatment of atopic dermatitis]. *Immunol Med*. 2019; 42(1): 10–5. DOI: 10.1080/25785826.2019.1628467. (in Russian).
17. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
18. Kalinina Ye.Yu., Anichkov N.M., Krylova Yu.S., Novikova V.P. Morfologicheskkiye i morfometricheskkiye izmeneniya dvenadtsatiperstnoy kishki pri atopicheskom dermatite [Morphological and morphometric changes in the duodenum in atopic dermatitis]. V *sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnos-* tiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Novikova V.P., Kosenkova T.V. *Sbornik statey. Pod redaksiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V.* Sankt-Peterburg, 2016: 153–66. (in Russian).
19. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. i dr. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Moskva; 2022. (in Russian).
20. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M. i dr. Atopicheskiy dermatit [Atopic dermatitis]. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva dermatovenerologov i kosmetologov, Rossiyskoy assotsiatsii allergologov i klinicheskikh immunologov i Soyuzha pediatrov Rossii*. 2020. (in Russian).
21. Lyamina Ye.A., Ul'yanov K.M., Gayduk I.M. Atopicheskaya i allergicheskaya enteropatiya u detey [Atopic and allergic enteropathy in children]. *FORCIPE*. 2022; 5(S3): 661. (in Russian).
22. Mankute G.R., Smirnova G.I. Mikrobiota kishechnika i atopicheskiy dermatit u detey [Gut microbiota and atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 6: 46–58. (in Russian).
23. Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P., Goryunova M.M. Kliniko-morfologicheskkiye osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s atopicheskim dermatitom [Clinical and morphological features of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. V *sbornike: Allergicheskkiye i immunopatologicheskkiye zabolevaniya — problema XXI veka. Materialy III Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2011: 79–91. (in Russian).
24. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' zonulina i effektivnost' yego ispol'zovaniya v kachestve biomarkera sindroma povyshennoy kishechnoy pronitsayemosti [The biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker of the syndrome of increased intestinal permeability]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66(1): 31–8. (in Russian).
25. Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. i dr. Mikrobiota kishechnika kak epigeneticheskii faktor formirovaniya pishchevoy allergii [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies]. V *knige: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya*. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. *Pod redaksiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina*. Moskva; 2020: 324–37. (in Russian).
26. Elisabeth B.M. Petersen, Lone Skov, Jacob P. Thyssen, Peter Jensen. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(1): 5–11. DOI: 10.2340/00015555-3008.
27. Dávila I., Sastre J. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(3): 139–50. DOI: 10.18176/jiaci.0254.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 1-го ТИПА

© Наталья Николаевна Гладких<sup>1</sup>, Алена Сафроновна Шушанова<sup>2</sup>,  
Александр Валентинович Ягода<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

<sup>2</sup> Ставропольская краевая клиническая больница. 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1

**Контактная информация:** Наталья Николаевна Гладких — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии.  
E-mail: ngladkih@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4510-3604

**Для цитирования:** Гладких Н.Н., Шушанова А.С., Ягода А.В. Генетические тромбофилии у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 54–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.92.007>

Поступила: 28.08.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

**РЕЗЮМЕ.** «Ранний» инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа предполагает значительное влияние генетических факторов, ассоциированных с атеросклерозом и тромбозом. **Цель** — изучить распределение генетических тромбофилий у молодых больных ИМ 1-го типа. **Материалы и методы.** Обследовано 100 больных ИМ 1-го типа (100 мужчин, 2 женщины) в возрасте 25–44 лет. В связи с малым количеством женщин в дальнейший анализ были включены только мужчины. Анализировали 8 генов (по 1 полиморфизму): факторов свертывания крови I (*FGB*: –455G > A), II (*F2*: 20210G > A), V (*F5*: 1691G > A), VII (*F7*: 10976G > A), XIII (*F13A1*: 103G > T), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*: –675 5G > 4G), тромбоцитарных рецепторов к коллагену (*ITGA2*: 807C > T) и фибриногену (*ITGB3*: 1565T > C). Группу контроля составили 100 мужчин в возрасте 42–44 лет без ИМ. **Результаты.** Вероятность ИМ 1-го типа в молодом возрасте увеличивается при носительстве полиморфизмов *1691GA* гена *F5* (ОШ 8,61; 95% ДИ 1,06–70,17), *1565TC* гена *ITGB3* (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,24–4,44), –675 5G/4G гена *PAI-1* (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,28–3,98), а также при сочетанном носительстве *1565TC* гена *ITGB3* и –675 5G/4G гена *PAI-1* (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,34–8,26). **Обсуждение.** Генетические протромботические сдвиги у молодых больных ИМ 1-го типа представлены в плазменном (*F5*: *1691GA*) и тромбоцитарном (*ITGB3*: *1565TC*) звеньях гемостаза, в фибринолитической системе (*PAI-1*: –675 5G/4G). Указанные аномалии могут влиять на атеросклеротический процесс, поэтому их допустимо расценить как дополнительные проатеросклеротические механизмы. **Выводы.** ИМ 1-го типа в возрасте 25–44 лет верифицируется преимущественно у мужчин, ассоциируется с полиморфизмами в генах *F5* (*1691GA*), *ITGB3* (*1565TC*) и *PAI-1* (–675 5G/4G). Генетические нарушения в системе гемостаза могут быть использованы для прогнозирования ИМ 1-го типа в когорте мужчин молодого возраста.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда; молодой возраст; генетическая тромбофилия.

## GENETIC THROMBOPHILIA IN YOUNG PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION TYPE 1

© Natalia N. Gladkikh<sup>1</sup>, Alena S. Shushanova<sup>2</sup>, Alexander V. Yagoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University. Mira st., 310, Stavropol, Russian Federation, 355017

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Hospital. Semashko st., 1, Stavropol, Russian Federation, 355029

**Contact information:** Natalia N. Gladkikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Therapy.  
E-mail: ngladkih@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4510-3604

**For citation:** Gladkikh NN, Shushanova AS, Yagoda AV. Genetic thrombophilia in young patients with myocardial infarction type 1. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):54–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.92.007>

Received: 28.08.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

**ABSTRACT.** «Early» myocardial infarction (MI) type 1 suggests the genetic susceptibility to atherosclerosis and thrombosis. **Aim.** To study the distribution of genetic thrombophilia in young patients with MI type 1. **Materials and methods.** 102 patients with MI type 1 (100 men, 2 women) aged 25–44 years were examined. Due to small number of women, only men were included in further analysis. 8 genes (1 polymorphism each) were analyzed: blood clotting factors I (*FGB*: -455G>A), II (*F2*: 20210G>A), V (*F5*: 1691G>A), VII (*F7*: 10976G>A), XIII (*F13A1*: 103G>T), inhibitor of plasminogen activator type 1 (*PAI-1*: -675 5G>4G), platelet receptors for collagen (*ITGA2*: 807C>T) and fibrinogen (*ITGB3*: 1565T>C). Control group consisted of 100 men aged 42–44 years without MI. **Results.** Odds ratio of MI type 1 in young patients increases in carriers of polymorphisms 1691GA of *F5* gene (OR 8.61; 95% CI 1.06–70.17), 1565TC of *ITGB3* gene (OR 2.35; 95% CI 1.24–4.44), -675 5G/4G of *PAI-1* gene (OR 2.26; 95% CI 1.28–3.98), and in combined carrier of 1565TC of *ITGB3* gene and -675 5G/4G of *PAI-1* gene (OR 3.32; 95% CI 1.34–8.26). **Discussion.** Genetic prothrombotic shifts in young patients with MI type 1 are represented in plasma (*F5*: 1691GA) and platelet (*ITGB3*: 1565TC) links of hemostasis, and in fibrinolytic system (*PAI-1*: -675 5G/4G). These anomalies can affect the atherosclerotic process. Therefore they can be regarded as additional pro-atherosclerotic mechanisms. **Conclusions.** MI type 1 in age period of 25–44 years is verified mainly in men and associated with polymorphisms in genes *F5* (1691GA), *ITGB3* (1565TC) and *PAI-1* (-675 5G/4G). Genetic disorders in hemostasis can be used to prediction of MI type 1 in cohort of young men.

**KEY WORDS:** myocardial infarction; young age; genetic thrombophilia.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа, развивающийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в коронарных артериях с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз), долгое время считался характерным для пациентов старших возрастных групп [6, 7, 11, 22]. Современные диагностические исследования, в частности коронарография, позволили верифицировать атеросклеротическое поражение коронарного русла, в том числе obstructивное и многососудистое, в группе больных ИМ молодого возраста [2, 21].

«Ранний» ИМ 1-го типа предполагает значительное влияние генетических факторов, в первую очередь, модулирующих восприимчивость к атеросклерозу и тромбозу. Поскольку частота наследственных гиперлипидемий среди молодых больных ИМ невысока, например, семейную гиперхолестеринемию диагностируют всего лишь в 2–7% случаев [1, 18, 19], представляет интерес анализ генов других факторов, обуславливающих предрасположенность к развитию атеросклероза. К числу известных факторов относятся эндотелиальная дисфункция, воспаление и иммунные реакции, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей, гемостатические дефекты [8]. Роль последних в развитии ИМ у молодых больных без атеросклеротического поражения сосудов считается доказанной [3, 12].

Генетические нарушения гемостаза при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов изучены недостаточно. Имеются сведе-

ния о распространенности при коронарном атеросклерозе полиморфизмов генов факторов I (*FGB*), II (*F2*), V (*F5*) и XIII (*F13A1*) свертывания крови, генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену (*ITGA2*) и фибриногену (*ITGB3*), метилентетрагидрофолатредуктазы [10, 12, 13, 15, 17, 20]. Кроме того, продемонстрирована идентичность частот генетических тромбофилий у больных острым коронарным синдромом при интактных коронарных артериях и их атеросклеротическом поражении [13, 16, 24–26].

Данные о специфичных для «раннего» ИМ 1-го типа генетических детерминантах в системе гемостаза единичны. Сообщается лишь о признаках атеросклеротического поражения коронарных артерий и развитии ИМ в молодом возрасте у носителей полиморфизмов *BclII* гена *FGB* и -426C>T гена *F5* [4, 23]. Между тем изучение носительства полиморфизмов в генах, контролирующих систему гемостаза при «атеротромбогенном» ИМ, позволит не только расширить патогенетические представления о заболевании, но и использовать гены тромбофилии в оценке риска ИМ 1-го типа в молодом возрасте, определить поиск путей воздействия на возникновение раннего атеротромбоза.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распределение генетических тромбофилий у молодых больных ИМ 1-го типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 больных ИМ 1-го типа (100 мужчин, 2 женщины) в возрасте 25–44 лет,

находившихся на лечении в региональном сосудистом центре Ставропольской краевой клинической больницы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Диагноз ИМ 1-го типа устанавливали на основании клинических рекомендаций Минздрава России [6, 7].

Критерии включения: подписание информированного согласия на участие в исследовании; ИМ 1-го типа; мужчины и женщины славянской популяции в возрасте 25–44 лет, проживающие в Ставропольском крае; наличие липидограммы в остром периоде ИМ. Критерии не включения: отсутствие коронароангиографии; инфаркт миокарда 2–5-го типов; приобретенные тромбофилии; гипотиреоз; родство с пациентом, включенным в настоящее исследование. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования.

В связи с малым количеством женщин ( $n=2$ ) в дальнейший анализ были включены только мужчины.

Группу сравнения составили 100 мужчин славянской популяции в возрасте 42–44 лет, проживающих в Ставропольском крае, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: кардиоваскулярная и иная патология, за исключением заболеваний и состояний, являющихся факторами риска атеросклероза; родство с лицом, включенным в настоящее исследование. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования; развитие ИМ до 44 лет включительно.

Характеристика пациентов с ИМ 1-го типа и контрольной группы представлена в таблице 1.

У 100% больных острый ИМ (ангинозный вариант) был первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС), наблюдались дислипидемия (95% наблюдений без клинических критериев гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [5]) и обструктивное поражение коронарного русла (однососудистое — в 39% случаев, двухсосудистое — в 23% и многососудистое — в 38% случаев). Q-позитивный ИМ верифицирован в 72% наблюдений.

Генотипирование осуществляли методом ПЦР в соответствии с инструкцией к тест-системе «Кардиогенетика тромбофилия» («ДНК-технология», Россия). Тестовая панель включала 8 генов (по 1 полиморфизму) системы гемостаза (табл. 2).

Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics (21.0). Качественные показатели описаны в виде абсолют-

ного числа ( $n$ ) или частоты выявления признака (%). Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и интерквартильных интервалов ( $Me [Q25; Q75]$ ). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Отклонение частот носительства генотипов в исследуемых группах от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. Проводили расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались значимыми при величине  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипических вариантов генов системы гемостаза у молодых больных ИМ 1-го типа и в контрольной группе представлено в таблице 3.

Оказалось, что частота гетерозиготных полиморфизмов *1691GA* гена *F5* (лейденская мутация), *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* у больных ИМ 1-го типа значимо выше

Таблица 1

Характеристика больных инфарктом миокарда 1-го типа и контрольной группы

| Параметр                                | ИМ 1-го типа<br>( $n=100$ ) | Контроль<br>( $n=100$ ) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Возраст, годы, $Me$ (Q25; Q75)          | 41,0 (38,0; 44,0)           | 42,0 (42,0; 43,0)       |
| Мужчины, %                              | 100,00                      | 100,00                  |
| Текущее курение, %                      | 53,00                       | 21,00                   |
| Артериальная гипертензия (I степень), % | 72,00                       | 25,00                   |
| Ожирение (I степень), %                 | 45,00                       | 6,00                    |
| Абдоминальное ожирение, %               | 45,00                       | 15,00                   |
| Сахарный диабет 2-го типа, %            | 8,00                        | 1,00                    |
| Наследственность по ранней ИБС, %       | 11,00                       | 2,00                    |
| Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$   | $4,99 \pm 1,15$             | $4,22 \pm 0,57$         |
| ЛПНП, ммоль/л, $Me$ (Q25; Q75)          | 3,19<br>(2,45; 3,79)        | 2,00<br>(1,80; 2,60)    |
| ЛПВП, ммоль/л, $Me$ (Q25; Q75)          | 0,88<br>(0,78; 1,09)        | 1,12<br>(1,10; 1,20)    |
| Триглицериды, ммоль/л, $Me$ (Q25; Q75)  | 1,80<br>(1,49; 2,70)        | 1,60<br>(1,55; 1,65)    |

**Примечание:** ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

по сравнению с контрольной группой. Носительство «нормальных» генотипов *1691GG* гена *F5*, *1565TT* гена *ITGB3* и *-675 5G/5G* гена *PAI-1* в группе ИМ 1-го типа встречалось реже, чем в контроле. Различий в распространенности генотипов других исследованных генов между больными ИМ 1-го типа и контролем не наблюдалось.

Установлено, что наличие полиморфизма *1691GA* гена *F5* связано с 8-кратным возраста-

нием вероятности развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте (ОШ 8,61; 95% ДИ 1,06–70,17). Полиморфизмы *1565TC* гена *ITGB3* (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,24–4,44) и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,28–3,98) могут увеличивать риск ИМ 1-го типа в молодом возрасте более чем в 2 раза.

Следующим этапом исследования было выявление частоты различных сочетаний полиморфных вариантов *1691GA* гена *F5* (лейденская мутация), *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* у больных ИМ 1-го типа (табл. 4).

Таблица 2

Типированные генетические варианты

| Ген/генотип                                                                                   | Генотип      | Эффекты                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>F2</i> (фактор II свертывания крови, протромбин): <i>20210G &gt; A</i>                     | <i>G/G</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>G/A</i>   | Уровень протромбина в крови повышен                              |
|                                                                                               | <i>A/A</i>   |                                                                  |
| <i>F5</i> (фактор V свертывания крови, проакцелерин): <i>1691G &gt; A</i>                     | <i>G/G</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>G/A</i>   | Резистентность к активированному протеину С (лейденская мутация) |
|                                                                                               | <i>A/A</i>   |                                                                  |
| <i>F7</i> (фактор VII свертывания крови, проконвертин) <i>10976G &gt; A</i>                   | <i>G/G</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>G/A</i>   | Понижение уровня конвертина в крови                              |
|                                                                                               | <i>A/A</i>   |                                                                  |
| <i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови, фибриназа): <i>103G &gt; T</i>                   | <i>G/G</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>G/T</i>   | Изменение характеристик фибрина                                  |
|                                                                                               | <i>T/T</i>   |                                                                  |
| <i>FGB</i> (фактор I свертывания крови, фибриноген): <i>-455G &gt; A</i>                      | <i>G/G</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>G/A</i>   | Уровень фибриногена в крови повышен                              |
|                                                                                               | <i>A/A</i>   |                                                                  |
| <i>ITGA2</i> ( $\alpha 2$ -интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену): <i>807C &gt; T</i> | <i>C/C</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>C/T</i>   | Увеличение скорости адгезии и агрегации тромбоцитов              |
|                                                                                               | <i>T/T</i>   |                                                                  |
| <i>ITGB3</i> (интегрин $\beta 3$ , тромбоцитарный рецептор фибриногена): <i>1565T &gt; C</i>  | <i>T/T</i>   | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>C/T</i>   | Увеличение скорости адгезии и агрегации тромбоцитов              |
|                                                                                               | <i>C/C</i>   |                                                                  |
| <i>PAI-1</i> (ингибитор активатора плазминогена типа 1, серпин): <i>-675 5G &gt; 4G</i>       | <i>5G/5G</i> | Без особенностей                                                 |
|                                                                                               | <i>5G/4G</i> | Уровень PAI-1 в крови повышен                                    |
|                                                                                               | <i>4G/4G</i> |                                                                  |

Таблица 3

Частота (%) генотипов генов системы гемостаза у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа и в контрольной группе

| Ген/генотип                   | Генотип      | ИМ 1-го типа (n=100) | Контроль (n=100) | $\chi^2$ | p                 |
|-------------------------------|--------------|----------------------|------------------|----------|-------------------|
| <i>F2: 20210G &gt; A</i>      | <i>G/G</i>   | 97,00                | 98,00            | 0,00     | 1,000             |
|                               | <i>G/A</i>   | 3,00                 | 2,00             |          |                   |
| <i>F5: 1691G &gt; A</i>       | <i>G/G</i>   | 92,00                | 99,00            | 4,19     | <b>0,041</b>      |
|                               | <i>G/A</i>   | 8,00                 | 1,00             |          |                   |
| <i>F7: 10976G &gt; A</i>      | <i>G/G</i>   | 73,00                | 70,00            | 0,09     | 0,754             |
|                               | <i>G/A</i>   | 23,00                | 28,00            | 0,42     | 0,516             |
|                               | <i>A/A</i>   | 4,00                 | 2,00             | 0,17     | 0,678             |
| <i>F13A1: 103G &gt; T</i>     | <i>G/G</i>   | 55,00                | 46,00            | 1,28     | 0,258             |
|                               | <i>G/T</i>   | 33,00                | 45,00            | 2,54     | 0,111             |
|                               | <i>T/T</i>   | 12,00                | 9,00             | 0,21     | 0,645             |
| <i>FGB: -455G &gt; A</i>      | <i>G/G</i>   | 59,00                | 62,00            | 0,08     | 0,772             |
|                               | <i>G/A</i>   | 33,00                | 32,00            | 0,00     | 1,000             |
|                               | <i>A/A</i>   | 8,00                 | 6,00             | 0,08     | 0,782             |
| <i>ITGA2: 807C &gt; T</i>     | <i>C/C</i>   | 42,00                | 45,00            | 0,08     | 0,775             |
|                               | <i>C/T</i>   | 39,00                | 43,00            | 0,19     | 0,666             |
|                               | <i>T/T</i>   | 19,00                | 12,00            | 1,37     | 0,241             |
| <i>ITGB3: 1565T &gt; C</i>    | <i>T/T</i>   | 59,00                | 74,00            | 4,39     | <b>0,036</b>      |
|                               | <i>T/C</i>   | 37,00                | 20,00            | 6,28     | <b>0,012</b>      |
|                               | <i>C/C</i>   | 4,00                 | 6,00             | 0,11     | 0,746             |
| <i>PAI-1: -675 5G &gt; 4G</i> | <i>5G/5G</i> | 12,00                | 41,00            | 20,13    | <b>&lt;0,0001</b> |
|                               | <i>5G/4G</i> | 57,00                | 37,00            | 7,25     | <b>0,007</b>      |
|                               | <i>4G/4G</i> | 31,00                | 22,00            | 1,64     | 0,200             |

Таблица 4

Варианты некоторых ген-генных сочетаний (%) у молодых больных ИМ 1-го типа и в контрольной группе

| Вариант сочетания                                     | ИМ 1-го типа (n=100) | Контроль (n=100) | $\chi^2$ | p            |
|-------------------------------------------------------|----------------------|------------------|----------|--------------|
| <i>F5: 1691GA + ITGB3: 1565TC</i>                     | 3,00                 | 1,00             | 0,26     | 0,614        |
| <i>F5: 1691GA + PAI-1: -675 5G/4G</i>                 | 4,00                 | 1,00             | 0,82     | 0,365        |
| <i>ITGB3: 1565TC + PAI-1: -675 5G/4G</i>              | 20,00                | 7,00             | 6,17     | <b>0,013</b> |
| <i>F5: 1691GA + ITGB3: 1565TC + PAI-1: -675 5G/4G</i> | 3,00                 | 1,00             | 0,26     | 0,614        |

Показано, что сочетание гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (1565TC) и *PAI-1* (-675 5G/4G) в группе ИМ 1-го типа встречалось с большей частотой, чем в контроле. Сочетания гетерозиготных генотипов генов *F5* (1691GA) и *ITGB3* (1565TC), *F5* (1691GA) и *PAI-1* (-675 5G/4G), а также комбинация полиморфизмов генов *F5* (1691GA), *ITGB3* (1565TC) и *PAI-1* (-675 5G/4G) у больных ИМ 1-го типа не достигали уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

При носительстве сочетанного варианта протромботических полиморфизмов генов *ITGB3* (1565TC) и *PAI-1* (-675 5G/4G) вероятность развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте возрастает более чем в 3 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,34–8,26).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Факт превалирования мужчин в группе молодых больных ИМ с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий вполне согласуется с данными о более высокой частоте интактных коронарных артерий и неатеросклеротических их поражений при ИМ у молодых женщин по сравнению с мужчинами [14]. Примечательно, что именно у молодых женщин с отсутствием или гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий генетические тромбофилии считаются причиной ИМ [12, 14, 15].

Мужской пол, наоборот, является фактором более раннего возникновения атеросклеротического поражения коронарных артерий [14]. Можно предположить, что у молодых мужчин с «атеротромбогенным» ИМ генетические тромбофилии (*F5*: 1691GA; *ITGB3*: 1562TC; *PAI-1*: -675 5G/4G) не только определяют протромботическую направленность состояния в плазменном (*F5*), тромбоцитарном (*ITGB3*) звеньях гемостаза и в фибринолитической системе (*PAI-1*), но могут непосредственно влиять на развитие и прогрессирование атеросклероза. Ранее лейденская мутация в группе пациентов среднего возраста уже была определена как существенный фактор риска развития ИБС и степени тяжести поражения коронарного русла [17]. Полиморфизм 1565T>C гена *ITGB3* первоначально вообще был описан как фактор риска ИБС [12]. Детерминируемый мутацией гена *PAI-1* повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1 сопряжен с проатерогенным липидным спектром, прогрессированием атеросклероза и тромбоза [9, 27]. И поэтому указанные формы тромбофилии

можно расценивать как дополнительные проатерогенные факторы.

Увеличение риска развития ИМ 1-го типа в случаях сочетания полиморфных вариантов 1565TC гена *ITGB3* и -675 5G/4G гена *PAI-1* предполагает усиление протромботической и проатеросклеротической направленности в реализации «раннего» атеротромбоза коронарных артерий. Отметим, что *PAI-1* не только ингибирует фибринолиз, но и является протромбогенным эндотелиальным фактором [9, 27]. Эндотелиальной дисфункции, как известно, принадлежит ключевая роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [8, 9]. Аллель C гена *ITGB3* у больных атеросклерозом определяет риск протромботического состояния, характеризующегося усилением процесса активации тромбоцитов. Активированные тромбоциты, в свою очередь, продуцируют соединения, усиливающие модификацию липопротеидов низкой плотности, которые проникают в зону атеросклеротического повреждения, что приводит к снижению толщины фиброзного покрова бляшки и ее разрыву [9].

Отсутствие значимых различий в отношении полиморфных вариантов генов *F2* (20210G>A), *F7* (10976 G>A), *FGB* (-455G>A) также было показано рядом авторов у больных ранней ИБС, в том числе манифестирующим ИМ у мужчин в возрасте до 50 лет [4, 10]. Неоднозначна, по данным ряда исследований, и связь с ИМ на фоне ИБС полиморфизмов генов *ITGA2* (807C>T) и *F13A1* (163G>T) [12, 13, 16, 24].

## ВЫВОДЫ

1. ИМ 1-го типа в возрастном периоде 25–44 лет верифицируется преимущественно у мужчин, ассоциируется с полиморфизмами в генах фактора V свертывания крови (1691GA), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (1562TC) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (-675 5G/4G).

2. Генетические нарушения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, а также фибринолитической системе свидетельствуют о возможности дополнительного влияния на развитие атеросклероза и могут быть использованы для определения риска ИМ 1-го типа в когорте мужчин молодого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкова А.О., Бражник В.А., Рогожина А.А. и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома.

- Кардиология. 2018; 58(8): 12–7. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10158.
2. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018; 58(10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184.
  3. Гуськова Е.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Клиническое наблюдение: врожденные тромбофилии как причина развития тромботических осложнений в молодом возрасте. Атеротромбоз. 2013; 2: 51–60.
  4. Данковцева Е.Н., Затеищikov Д.А., Чудакова Д.А. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте. Кардиология. 2005; 12: 17–24.
  5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 38(1): 7–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
  6. Клинические рекомендации МЗ РФ. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. М.; 2020.
  7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. М.; 2020.
  8. Кожанова Т.В., Неудухин Е.В., Жилина С.С. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 407–17. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417.
  9. Оганов Р.Г., ред. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
  10. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В. и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2009; 49(4): 9–13.
  11. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Елыкомов В.А. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 13–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-13-19.
  12. Рукавицин О.А., ред. Гематологи. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
  13. Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. Кардиология. 2019; 59(10): 14–22. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.2680.
  14. Якушин С.С., ред. Многоликий инфаркт миокарда: руководство М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232.
  15. Alkhiary W., Azzam H., Yossof M.M. et al. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(6): 535–42. DOI: 10.1177/1076029615572466.
  16. Benze G., Heinrich J., Schulte H. et al. Association of the GPIIb C807T and GPIIIa P1A1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. Eur. Heart J. 2002; 23(4): 325–30. DOI: 10.1053/euhj.2001.2776.
  17. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. Clin. Biochem. 2014; 47(6): 356–60. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006.
  18. Braenne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. Eur. J. Human Genetics. 2016; 24(2): 191–7. DOI: 10.1038/ejhg.2015.100.
  19. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017; 24(11): 1200–5. DOI: 10.1177/2047487317708890.
  20. Fajar J.K. The  $\beta$  fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt. J. Med. Hum. Genet. 2017; 18: 19–28. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002.
  21. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016; 36: 1286–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306944.
  22. Kaur R., Das R., Ahluwalia J. et al. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(2): 178–83. DOI: 10.1177/1076029614548058.
  23. Lewandowski K., Kwaśnikowski P., Elikowski W., Zawilska K. Myocardial infarction in patients aged less than 40 years. Frequency of BclI polymorphism in the fibrinogen  $\beta$ -chain gene and plasma fibrinogen. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2003; 59(9): 209–11.
  24. Lewandowski K., Swierczyńska A., Kwaśnikowski P. et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2005; 63(2): 107–13.
  25. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study. BMC Res. Notes. 2020; 13(1): 541. DOI: 10.1186/s13104-020-05367-w.
  26. Pourgholi L., Goodarznejad H., Ziaee S. et al. Prothrombin gene G20210A variant in angiographically documented patients with coronary artery stenosis. J. Tehran Heart Cent. 2019; 14(4): 150–5.

27. Song C., Burgess S., Eicher J.D. et al. 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.

## REFERENCES

1. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Rogozhina A.A. i dr. Otyagoshchennaya nasledstvennost' u bol'nyh s «ranim» razvitiem ostrogo koronarnogo sindroma [Family history of cardiovascular disease in young patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya.* 2018; 58(8): 12–7. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10158. (in Russian).
2. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M. i dr. Ishemicheskaya bolezn' serdca u lic molodogo vozrasta: rasprostranennost' i serdechno-sosudistye faktory riska [Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem: prevalence and cardiovascular risk factors]. *Kardiologiya.* 2018; 58(10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184. (in Russian).
3. Guskova E.V., Komarov A.L., Panchenko E.P. Klinicheskoe nablyudenie: vrozhdennye trombofilii kak prichina razvitiya tromboticheskikh oslozhnenij v molodom vozraste [Clinical observation: congenital thrombophilia as a cause of thrombotic complications at a young age]. *Aterotromboz.* 2013; 2: 51–60. (in Russian).
4. Dankovtseva E.N., Zateishchikov D.A., Chudakova D.A. i dr. Associaciya genov faktorov gemostaza s rannim razvitiem ishemicheskoy bolezni serdca i manifestaciej infarkta miokarda v molodom vozraste [Associations of hemostasis factors genes with early development of ischemic heart disease and manifestation of myocardial infarction in young age]. *Kardiologiya.* 2005; 12: 17–24. (in Russian).
5. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision]. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2020; 38(1): 7–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. (in Russian).
6. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Ostryj infarkt miokarda bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Acute myocardial infarction without ST segment elevation on electrocardiogram]. Moskva; 2020. (in Russian).
7. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Acute myocardial infarction with ST segment elevation on electrocardiogram]. Moskva; 2020. (in Russian).
8. Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S. i dr. Geneticheskaya predispozitsionnaya k razvitiyu ateroskleroza [The genetic susceptibility to atherosclerosis]. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2018; 8(6): 407–17. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417. (in Russian).
9. Oganov R.G., ed. Dislipidemii i ateroskleroz. Biomarkery, diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachej [Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnostics and treatment: a guide for doctors]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian).
10. Pavlova T.V., Poliakov V.P., Dupliakov D.V. i dr. Raspre-delenie polimorfizmov genov nekotorykh komponentov sistemy gemostaza u bol'nyh ishemicheskoy boleznyu serdca. [Distributions of polymorphisms of genes of some components of hemostasis in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologiya.* 2009; 49(4): 9–13. (in Russian).
11. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Elykomov V.A. Ostryj koronarnyj sindrom u pacientov molodogo vozrasta: klinicheskie osobennosti i faktory riska [Acute coronary syndrome in young patients: clinical features and risk factors]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17(6): 13–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-13-19. (in Russian).
12. Rukavitsyn O.A., ed. Gematologiya [Hematology]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019. (in Russian).
13. Fedorova S.B., Kulagina I.V., Ryabov V.V. Polimorfizmy genov faktorov sistemy gemostaza u pacientov s nevyrazhennymi izmeneniyami koronarnykh arterij pri ostrom koronarnom sindrome [Hemostatic gene polymorphisms in acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis]. *Kardiologiya.* 2019; 59(10): 14–22. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.2680. (in Russian).
14. Yakushin S.S., ed. Mnogolikij infarkt miokarda. [Multiple myocardial infarction: a guide]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022. DOI: 10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232. (in Russian).
15. Alkhiary W., Azzam H., Yossof M.M. et al. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016; 22(6): 535–42. DOI: 10.1177/1076029615572466.
16. Benze G., Heinrich J., Schulte H. et al. Association of the GPIa C807T and GPIIbA PI1A/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. *Eur. Heart J.* 2002; 23(4): 325–30. DOI: 10.1053/eurh.2001.2776.
17. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. *Clin. Biochem.* 2014; 47(6): 356–60. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006.
18. Braenne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur. J. Human Genetics.* 2016; 24(2): 191–7. DOI: 10.1038/ejhg.2015.100.
19. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in

- the light of recent clinical trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24(11): 1200–5. DOI: 10.1177/2047487317708890.
20. Fajar J.K. The  $\beta$  fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt. *J. Med. Hum. Genet.* 2017; 18: 19–28. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002.
21. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36: 1286–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306944.
22. Kaur R., Das R., Ahluwalia J. et al. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016; 22(2): 178–83. DOI: 10.1177/1076029614548058.
23. Lewandowski K., Kwaśnikowski P., Elikowski W., Zawilska K. Myocardial infarction in patients aged less than 40 years. Frequency of BclII polymorphism in the fibrinogen  $\beta$ -chain gene and plasma fibrinogen. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2003; 59(9): 209–11.
24. Lewandowski K., Swierczyńska A., Kwaśnikowski P. et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2005; 63(2): 107–13.
25. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study. *BMC Res. Notes*. 2020; 13(1): 541. DOI: 10.1186/s13104-020-05367-w.
26. Pourgholi L., Goodarzynejad H., Ziaee S. et al. Prothrombin gene G20210A variant in angiographically documented patients with coronary artery stenosis. *J. Tehran Heart Cent.* 2019; 14(4): 150–5.
27. Song C., Burgess S., Eicher J.D. et al. 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.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Утв. приказом и.о. ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16*

### **НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом**

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

### **ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ**

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес [annashapovalova@yandex.ru](mailto:annashapovalova@yandex.ru). Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

### **СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить [annashapovalova@yandex.ru](mailto:annashapovalova@yandex.ru)).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

## АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

## ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

**Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его

информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Темкин Я. С., Лихачев А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3<sup>rd</sup> ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

*Статья из журнала*

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

*Авторефераты*

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

*Описание Интернет-ресурса*

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

**Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи**

*Книга:* Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka)

Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

*Глава из книги:* Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

*Статья из журнала:* Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

*Тезисы докладов, материалы научных конференций.*

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

*Авторефераты*

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

*Описание интернет-ресурса*

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

## ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

### Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

### Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

**Иллюстрации и таблицы.** Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения

значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.

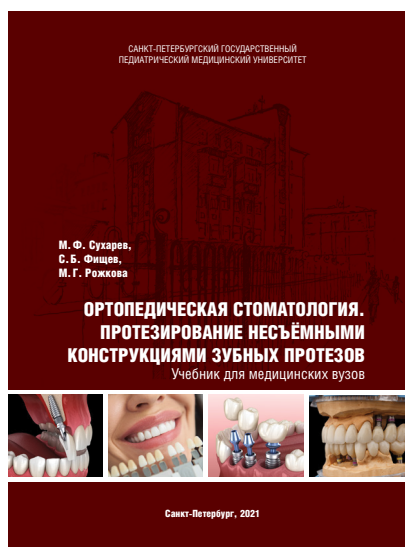
---

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

---

## ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

*М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова*



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

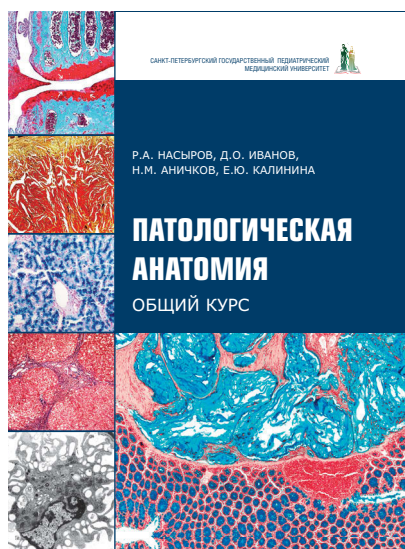
---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

---

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

*Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина*



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

---

---

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

---

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

*Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва*



Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

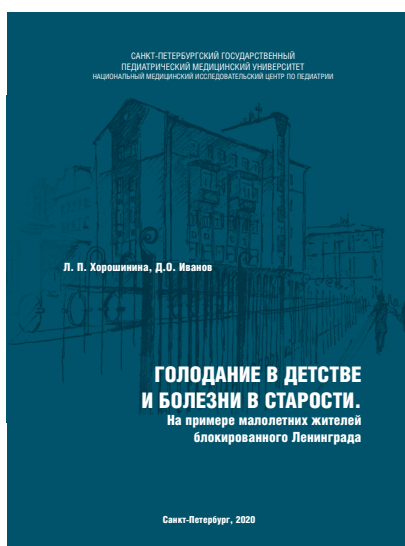
---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

---

## ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

*Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов*



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/777647/>

---