

Земский Врач

Журнал для врача

АЛЬМАНАХ / 2023





ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Остеопороз у пациентов с ХОБЛ: факторы риска и легочная реабилитация /
Osteoporosis in patients with COPD: risk factors and pulmonary rehabilitation 5
 Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Куликов С.А., Крупнова А.А. /
Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasev O.M., Korshunova L.V., Kulikov S.A., Krupnova A.A.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Электрокардиографические предикторы неблагоприятного прогноза /
Electrocardiographic predictors of an unfavorable prognosis 11
 Павлова Н.П., Максимцева Е.А., Урясьев О.М., Юдина А.Г. /
Pavlova N.P., Maksimtseva E.A., Uryasyev O.M., Yudina A.G.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ранний тромбоз стента как осложнение чрескожного коронарного вмешательства /
Early stent thrombosis as a complication of percutaneous coronary intervention 15
 Панфилов Ю.А., Харьковская Е.В. / *Panfilov Yu.A., Kharkovskaya E.V.*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Эффекты L-аргинина на баланс эндогенного карнитина и окислительно-модифицированных белков
 ткани печени при экспериментальной гипергомоцистеинемии / *Effects of l-arginine on the balance
 of endogenous carnitine and indices of liver mitochondrial function in experimental
 hyperhomocysteinemia* 21
 Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Марсянова Ю.А., Судакова Е.А. /
Belskikh E.S., Uryasev O.M., Zvyagina V.I., Marsyanova Yu.A., Sudakova E.A.
- Когнитивные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких /
Cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease 26
 Шаханов А.В., Гурбанова Б.И., Бровкина В.С. /
Shakhanov A.V., Gurbanova B.I., Brovkina V.S.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

О.М. Урясьев, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Б.В. — профессор, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заслуженный врач РФ, Москва

Байда А.П. — главный внештатный специалист по ОВП Ставропольского края, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) ФПО СтГМА, Ставрополь

Бессонова В.И. — врач-невролог высшей категории, Липецк

Бритов А.Н. — профессор ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий», профессор кафедры кардиологии ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Гаджиев Р.С. — профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала

Горбань В.В. — профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ФПК и ППС «Скорая помощь» КубГМУ, Краснодар

Джумагазиев А.А. — профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины АСГМА, Астрахань

Жулина Н.И. — профессор, зав. кафедрой геронтологии и ОВП, декан ФПКВ НижГМА, Нижний Новгород

Захарова Т.Г. — профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Колбасников С.В. — профессор, главный терапевт и главный внештатный специалист по ОВП Тверской обл., зав. кафедрой семейной медицины факультета последипломного образования ФПДО, ПК и ППС ТвГМА, Тверь

Кудашов Н.И. — профессор ФГУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Кузнецова О.Ю. — профессор, зав. кафедрой семейной медицины СПбМАПО, Санкт-Петербург

Куликов О.А. — главный внештатный специалист — эксперт по ОВП Ярославской обл., зав. курсом ОВП ФПО ЯГМА, Ярославль

Лаптева Г.Ф. — профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины) НовГМА, Новосибирск

Лисицин Ю.П. — академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Мамедов А.А. — профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник НЦЗД РАМН, Москва

Ромодановский П.О. — профессор, зав. кафедрой судебной медицины и медицинского права МГМСУ, Москва

Салихов М.С. — профессор Международной Эко-энергетической Академии, врач высшей категории, зав. кафедрой семейной медицины Азербайджанского медицинского университета, Баку

Селькова Е.П. — профессор, главный эпидемиолог Центрального федерального округа РФ, зам. директора Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Семиголовский Н.Ю. — профессор, зав. отделением кардиореанимации Центральной МСЧ № 122, Санкт-Петербург

Сигитова О.Н. — профессор, зав. кафедрой ОВП КазГМУ, Казань

Черниченко Е.И. — заслуженный врач РФ, зав. отделом по изучению проблем семейной медицины НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Шевцова Н.Н. — главный специалист по ОВП Московской обл., доцент кафедры ОВП (семейной медицины) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Горшунова Н.К. — профессор, зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) КурГМУ, Курск

Громова О.А. — профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ИвГМА, научный консультант Института микроэлементов ЮНЕСКО, Иваново/Москва

Добровольская Н.Е. — доцент кафедры судебной медицины и медицинского права МГМСУ, Москва

Елисеева Е.В. — профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС ВлГМУ, Владивосток

Загимова Т.А. — главный внештатный специалист по ОВП, доцент кафедры ОВП (семейной медицины) ФПК и ППС СибГМУ, Томск

Заугольникова Т.В. — доцент кафедры семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Нестеров Ю.И. — профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и ОВП КемГМА, Кемерово

Палеев Н.Р. — академик РАМН, профессор, лауреат Государственной премии СССР, зав. кафедрой терапии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Попов В.В. — профессор, директор института семейной медицины, зав. кафедрой семейной медицины и внутренних болезней с курсом пропедевтики внутренних болезней ФПК и ППС СевГМУ, Архангельск

Шапорова Н.Л. — профессор, главный внештатный специалист по ОВП Ленинградской обл., зав. кафедрой ОВП (семейной медицины) СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Информационные партнёры

Кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий
Кафедра общей врачебной практики РУДН

журнал
«Земский Врач»

<http://logospres.ru>

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС 77-33230

Журнал включён в РИНЦ

Издательство «Логос Пресс»

Адрес: 111250, Москва, ул. Красноказарменная, 12

e-mail: info@logospres.ru

Тел.: +7 (495) 220-48-16

Редакция журнала

директор ИД **Гейне М.В.**

научный редактор **Шугурова И.М.**, к.б.н.

руководитель **Лебедева Е.В.**

отдела маркетинга

дизайн, верстка

**Издательство
«Логос Пресс»**

Перепечатка материалов возможна только по письменному согласованию с редакцией.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Остеопороз у пациентов с ХОБЛ: факторы риска и легочная реабилитация

И.Б. Пономарева¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: docib@yandex.ru);
С.И. Глотов¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: sergeyglot@mail.ru);
О.М. Урясьев¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой (e-mail: uryasev08@yandex.ru);
Л.В. Коршунова¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: post_luda@mail.ru);
С.А. Куликов¹, ассистент кафедры (e-mail: Kulikov_sergey88@mail.ru);
А.А. Крупнова², врач-терапевт пульмонологического отделения (e-mail: alexzubenko2@gmail.com).

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

²ГБУ РО «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ул. Семашко, 3, г. Рязань, Россия, 390005)

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют высокую распространенность остеопороза и высокий риск переломов. Механизмы остеопороза у пациентов с ХОБЛ связаны с общими факторами риска, такими как курение, снижение физической активности, низкий вес, и специфическими для заболевания факторами риска, такими как системное воспаление, дефицит витамина D₃, прием глюкокортикоидов, анемия, гипоксемия и гиперкапния. Лечение остеопороза при ХОБЛ требует комплексного вмешательства, которое в основном включает базовое лечение и противоостеопорозные препараты. Следует отметить, что программа легочной реабилитации является важной частью лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), перелом, остеопороз, распространенность, легочная реабилитация, факторы риска.

Osteoporosis in patients with COPD: risk factors and pulmonary rehabilitation

I.B. Ponomareva¹, PhD, associate Professor (e-mail: docib@yandex.ru);
S.I. Glotov¹, PhD, associate Professor (e-mail: sergeyglot@mail.ru)
O.M. Uryasev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Department (e-mail: uryasev08@yandex.ru);
L.V. Korshunova¹, PhD, associate Professor (e-mail: post_luda@mail.ru);
S.A. Kulikov¹, assistant at the Department (e-mail: Kulikov_sergey88@mail.ru);
A.A. Krupnova², therapist of the pulmonology department (e-mail: alexzubenko2@gmail.com).

¹Ryazan State Medical University, Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026)

²Clinical Hospital named after N.A. Semashko (3 Semashko str., Ryazan, Russia, 390005)

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high prevalence of osteoporosis and a high risk of fractures. The mechanisms of osteoporosis in patients with COPD are associated with general risk factors such as smoking, decreased physical activity, low weight, and disease-specific risk factors such as systemic inflammation, vitamin D₃ deficiency, glucocorticoid use, anemia, hypoxemia and hypercapnia. Treatment of osteoporosis in COPD requires a comprehensive intervention, which mainly includes basic treatment and anti-osteoporosis drugs. It should be noted that the pulmonary rehabilitation program is an important part of treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), fracture, osteoporosis, prevalence, pulmonary rehabilitation, risk factors.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это поддающееся профилактике и лечению состояние, характеризующееся прогрессирующим, не полностью обратимым ограничением воздушного потока. ХОБЛ занимает в мире третье место по глобальной причине смерти и пятое место по глобальному экономическому бремени болезней [1–4].

В последние годы все больше внимания уделяется его системным эффектам, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром, остеопороз, недостаточное питание, дисфункцию скелетных мышц, диабет, тревогу, депрессию. Остеопороз является значительным внелегочным эффектом при ХОБЛ. Остеопороз — это системное заболевание костей, характеризующееся низкой плотностью кости и изменениями микроструктуры, которые повышают риск переломов [5, 6]. Из-за снижения физической нагрузки и длительного пребывания в постели, переломы, связанные с остеопорозом, связаны с рядом неблагоприятных исходов для здоровья при ХОБЛ, включая ухудшение функции легких, низкое качество жизни, увеличение числа госпитализаций и смертности. Более того, эти два заболевания образуют порочный круг и ложатся значительным бременем на пациентов.

Наличие остеопороза у пациентов с ХОБЛ протекает бессимптомно и часто не диагностируется до тех пор, пока не происходят переломы костей. Следовательно, необходимо изучить патогенез остеопороза при ХОБЛ, и особое внимание следует уделять раннему выявлению пациентов с высоким риском развития остеопороза при ХОБЛ.

В этом обзоре мы сосредоточимся на остеопорозе как внелегочном проявлении ХОБЛ. Обсуждаются распространенность, факторы риска и потенциальный механизм остеопороза при ХОБЛ и описывается лечение остеопороза, особое внимание уделяется физической реабилитации.

Распространенность остеопороза при ХОБЛ

В статье количественно обобщены текущие данные о распространенности и факторах риска остеопороза при ХОБЛ в 58 исследованиях с участием 8753 участников с ХОБЛ, чтобы продемонстрировать общую глобальную распространенность в 38 %. [7]. Распространенность остеопороза при ХОБЛ в 2–5 раз выше, чем у здоровых лиц контрольной группы соответствующего возраста [7, 8]. Недавнее исследование показало, что низкая объемная минеральная плотность костной ткани (МПК) присутствует у 58 % всех пациентов с ХОБЛ и даже чаще встречается у пациентов с более тяжелой ХОБЛ и составляет 84 % среди пациентов с очень тяжелой ХОБЛ [9]. Метаанализ, который включал общее число пациентов с ХОБЛ из всех исследований, равное 3815, показал, что распространенность остеопороза

среди пациентов с ХОБЛ выше, чем среди здоровых людей (остеопороз, 14 %–66 % и остеопения, 18 %–65 %) [10]. Разница зависит от методов диагностики, исследуемой популяции и тяжести основного респираторного заболевания.

Факторы риска и механизмы развития остеопороза при ХОБЛ

Механизмы развития остеопороза у пациентов с ХОБЛ в основном неизвестны. Однако клинические данные указывают на то, что остеопороз и другие системные сопутствующие заболевания ХОБЛ связаны с общими факторами риска и факторами риска, специфичными для конкретного заболевания. В следующих параграфах мы кратко обсудим общие факторы риска остеопороза у пациентов с ХОБЛ, а также факторы, связанные с заболеванием.

Общие факторы риска развития остеопороза при ХОБЛ

Курение. Курение является распространенным фактором риска ХОБЛ и остеопороза. Пациенты с ХОБЛ, как правило, имеют длительный анамнез курения. Многие исследования показали, что у курильщиков снижена МПК с повышенным риском переломов по сравнению с некурящими [11, 12].

Остеопороз, вызванный курением, относится к вторичному остеопорозу, который относится к системному заболеванию костей, вызванному длительным курением, такому, как снижение костной массы, дегенерация костной микроструктуры и повышенная хрупкость костей. Патогенез остеопороза, вызванного курением, в основном имеет следующие аспекты. Во-первых, никотин, содержащийся в табаке, прямо или косвенно стимулирует активность остеокластов и повышает концентрацию кальция в крови и моче, что приводит к остеопорозу. Никотин также индуцирует апоптоз в остеобластах человека через механизм, управляемый H_2O_2 и приводящий к зависящему от глиоксалазы-1 накоплению MG-N1, приводящему к TG2-опосредованной десенсибилизации NF-κB. Между тем, никотин снижает синтез эстрогена, способствует диссоциации эстрогена и метаболизму, а также вызывает нарушение регуляции гормонов, регулируемых кальцием, тем самым, влияя на МПК [13].

Снижение физической активности. Физические упражнения играют важную роль в регуляции роста и развития костей, а также костного метаболизма [14, 15]. Пациенты с ХОБЛ часто остаются дома из-за одышки, дыхательной недостаточности и одышки после физической нагрузки на поздней стадии. Значительное снижение физической активности является наиболее важной причиной

потери костной массы. В обзоре Lau R.Y с соавт. указано, что “неиспользованный” остеопороз является результатом неспособности достичь оптимальной пиковой костной массы и прочности [16]. Если неиспользование происходит в период накопления костной массы, это приводит к усилению костной резорбции и снижению костеобразования. Исследования показали, что физические упражнения также улучшают нервную и мышечную функцию, мышечную силу, увеличение или поддержание веса, что полезно для содействия замене кости, предотвращения потери костной массы и улучшения плотности и прочности костей [17].

Низкий вес и саркопения. Индекс массы тела (ИМТ) является важным физиологическим показателем, используемым для оценки состояния питания людей, и тесно связан с МПК. Многие исследования подтвердили, что низкий ИМТ и наличие саркопении связаны с остеопорозом и переломами при ХОБЛ [18, 19]. Низкий ИМТ и атрофия мышц часто присутствуют при тяжелой ХОБЛ [19]. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют низкую массу тела, что может быть связано с гипоксией, застойными явлениями в желудочно-кишечном тракте, сниженным аппетитом и плохой функцией пищеварения и всасывания. Исследование, включавшее 104 пациента с ХОБЛ, показало, что ИМТ, меньший или равный 22 кг / м², связан с частотой остеопороза, что указывает на то, что плохое питание пациентов с ХОБЛ более склонно к остеопорозу. Низкий ИМТ изменяет уровень гормона, который отвечает за поддержание метаболизма костных клеток, и скорость обновления костной ткани [20].

Снижение МПК, вызванное недостаточностью питания, может быть обусловлено системными воспалительными реакциями у пациентов с ХОБЛ, такими как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительный цитокин, который вызывает недостаточность питания при ХОБЛ. ФНО- α также является эффективным ингибитором синтеза коллагена и стимулятором костной резорбции остеокластов. С другой стороны, адипокины, секретируемые адипоцитами, такие как лептин и адипонектин, или β -клетками поджелудочной железы, усиливают пролиферацию и дифференцировку остеобластов, способствуют формированию кости и регулируют развитие остеокластов [21].

Помимо низкого ИМТ, ХОБЛ связана с низким содержанием жира в организме, снижением мышечной силы и саркопенией [22, 23]. Несколько исследований показали, что низкая обезжиренная масса тела и саркопения у пациентов с ХОБЛ связаны с остеопорозом и повышенным риском падения, что приводит к повышенному риску переломов [24].

Факторы риска, связанные с ХОБЛ

Системное воспаление. Считается, что системный воспалительный ответ является ключом к сочетанному возник-

новению ХОБЛ и остеопороза [25]. Системное воспаление при ХОБЛ может быть прямым следствием системного “распространения” продолжающегося легочного воспаления [26]. Хроническое воспаление дыхательных путей является характерной чертой ХОБЛ. Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и другие воспалительные клетки вовлечены в патогенез ХОБЛ. Многие цитокины, индуцируемые воспалительными клетками, тесно связаны с возникновением остеопороза. В основном они включают интерлейкин (IL)-6, IL-17, ФНО- α , OPG, и MMR [27–29]. Эти цитокины являются хорошо известными индукторами остеокластов как *in vitro*, так и *in vivo* и, как считается, участвуют в патогенезе как первичного, так и вторичного остеопороза [30]. Более того, системное воспаление, представленное повышенным уровнем СРБ, связано с остеопорозом в общей популяции [31, 32].

Глюкокортикоиды. Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, является наиболее распространенным вторичным остеопорозом. По частоте он уступает только остеопорозу в постменопаузе и старческому остеопорозу [33]. Глюкокортикоиды в настоящее время являются эффективным средством для лечения ХОБЛ, но связаны со снижением МПК и повышенным риском переломов [34].

Установлено, что самые быстрые темпы потери костной массы наблюдались через 3–6 месяцев после лечения глюкокортикоидами и увеличивались с увеличением кумулятивной дозы. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) широко используются для регулярного лечения ХОБЛ. Однако исследования, изучавшие влияние ИКС на кости у пациентов с ХОБЛ, показывают противоречивые результаты. Разница обусловлена дозой и временем наблюдения. Применение во время обострений в соответствии с рекомендациями GOLD относительно лишено этих побочных эффектов, и не показано, что ИКС усугубляет потерю минеральных веществ в костной ткани у пациентов с ХОБЛ [35]. Однако, согласно недавнему метаанализу, включавшему 16 РКИ с участием 17 513 человек и семь обсервационных исследований с участием 69 000 человек, было обнаружено, что ИКС связан со значительным риском переломов (OR = 1,27 для РКИ и 1,21 для обсервационных исследований) [36]. Другие исследования также показали, что ИКС увеличивает риск развития остеопороза, а потеря МПК зависит от дозы и времени [37]. Общий эффект ИКС зависит от баланса между его противовоспалительным действием и риском переломов [38]. Но исследования показали, что применение пероральных кортикостероидов увеличивает риск переломов.

Терапия

Клиническое лечение пациентов с ХОБЛ в основном сосредоточено на улучшении и сохранении функции

легких, но игнорирует профилактику и лечение остеопороза. Однако остеопороз имеет те же серьезные последствия, что и ХОБЛ, ему следует уделять клиническое внимание. Лечение остеопороза требует комплексного вмешательства, которое в основном включает базовое лечение и противо-остеопорозные препараты.

Медикаментозная терапия. Что касается фармакологического вмешательства, то в первую очередь рекомендуется достаточное количество витамина D₃ и кальция [39]. Рекомендации по лечению остеопороза отмечают, чтобы суточная доза кальция составляла 1000–1200 мг, а витамина D₃ — 800–1000 ед. [40]. Однако, гидроксированные метаболиты витамина D₃ повышают риск гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому их необходимо контролировать с помощью измерения содержания кальция в сыворотке крови и моче. Существует множество препаратов для лечения первичного остеопороза. Однако существует мало исследований по фармакологическому вмешательству при ХОБЛ-ассоциированном остеопорозе [41, 42]. Из-за отсутствия конкретных данных у пациентов с ХОБЛ рекомендуется в основном следовать рекомендациям общей практики по лечению первичного остеопороза [41–43]. Лечение первой линии включает бисфосфонаты, такие как алендронат, ризедронат и золедронат, деносуаб и терипаратид. Прием бисфосфонатов внутрь может быть рассмотрен, если у пациента низкий или умеренный риск переломов. Если у пациента высокий риск переломов или имеется остеопоротический перелом, в основном рекомендуется внутривенное введение бисфосфонатов [41, 43].

Выводы

Остеопороз очень распространен у пациентов с ХОБЛ и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов с ХОБЛ; остеопороз, связанный с ХОБЛ, крайне недооценивается и недостаточно лечится. Таким образом, целесообразно проводить скрининг каждого пациента с ХОБЛ на наличие остеопороза, выявлять пациентов с высоким риском переломов и лечение остеопороза включать в программу реабилитации пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов Э.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*.

- 2022;32(3):356-392. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
4. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:439-460. DOI: 10.2147/COPD.S234942.
5. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011;139(3):648-657. DOI: 10.1378/chest.10-1427.
6. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56. DOI: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
7. Chen Y., Ramsook A., Coxson H., Bon J., Reid W. D. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092-1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
8. Schnell K, Weiss C.O., Lee T., et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):26. DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.
9. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S., et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):648-656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
10. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan .I, Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(4):310-320. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_126_19.
11. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol*. 2017;89:177-181. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.
12. Yang C.Y., Lai C.Y. J., Huang W.L., Hsu C.L., Chen S.J. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption osteoporosis development: evidence from Taiwan biobank participants. *Tob Induc Dis*. 2021;19(June):52-58. DOI: 10.18332/tid/136419.
13. Marinucci L., Balloni S., Fettucciari K., Bodo M., Talesa V.N., Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TG2-mediated NF-κB desensitization: implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med*. 2018;117:6-17. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.017.
14. Santos L., Elliott-Sale K.J., Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology*. 2017;18(6):931-946. DOI:10.1007/s10522-017-9732-6.
15. Yuan Y., Chen X., Zhang L., et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;122(2):122-130. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005.
16. Lau R.Y., Guo X. A review on current osteoporosis research: with special focus on disuse bone loss. *J Osteoporos*. 2011;2011:293808. DOI: 10.4061/2011/293808.
17. Mena-Montes B., Hernández-Álvarez D., Pedraza-Vázquez G., et al. Low-intensity exercise routine for a long period of time prevents osteosarcopenic obesity in sedentary old female rats, by decreasing inflammation and oxidative stress and increasing GDF-11. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5526665. DOI: 10.1155/2021/5526665.
18. Lee S.H., Kwon H.Y. Prevalence of osteoporosis in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease and their health-related quality of life according to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *J Bone Metab*. 2017;24(4):241-248. DOI:10.11005/jbm.2017.24.4.241.
19. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., Liang C.Y., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1493-1500. DOI: 10.2147/COPD.S85432.

20. Rosen C.J., Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-414. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.11.027.
21. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20-27. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.027.
22. Hwang J.A., Kim Y.S., Leem A.Y., et al. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD. *Chest.* 2017;151(5):1018-1027. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.006.
23. Lee D.W., Jin H.J., Shin K.C., Chung J.H., Lee H.W., Lee K.H. Presence of sarcopenia in asthma-COPD overlap syndrome may be a risk factor for decreased bone-mineral density, unlike asthma: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV and V (2008–2011). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2355-2362. DOI: 10.2147/COPD.S138497.
24. Jang S.Y., Park J., Ryu S.Y., Choi S.W. Low muscle mass is associated with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Maturitas.* 2020;133:54-59. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.003.
25. Lin C.H., Chen K.H., Chen C.M., Chang C.H., et al. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *PeerJ.* 2018;6:e4232. DOI: 10.7717/peerj.4232.
26. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):797-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
27. Xiong Z., Leme A.S., Ray P., Shapiro S.D., Lee J.S. CX₃CR₁+ lung mononuclear phagocytes spatially confined to the interstitium produce TNF- α and IL-6 and promote cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950).* 2011;186(5):3206-3214. DOI:10.4049/jimmunol.1003221.
28. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(4):720-730. DOI:10.1165/rcmb.2010.0462OC.
29. Vitenberga Z., Pilmene M., Babjoni eva A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways. *Pathol Res Pract.* 2019;215(1):97-105. DOI:10.1016/j.prp.2018.10.029.
30. Bai P., Sun Y., Jin J., et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12(1):157. DOI:10.1186/1465-9921-12-157.
31. Hoepers A.T., Menezes M.M., Fr de T.S. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):231-239. DOI:10.1111/1440-1681.12357.
32. Bade G., Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:759-773. DOI: 10.2147/COPD.S61347.
33. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2.
34. Amiche MA, Albaun JM, Tadrous M. et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1709-1718. DOI: 10.1007/s00198-015-3455-9.
35. W st R.C., Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):289-300.
36. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011;66(8):699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
37. Chiu K.L., Lee C.C., Chen C.Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):724. DOI: 10.1038/s41598-020-80815-y.
38. Mathioudakis A.G., Amanetopoulou S.G., Gialmanidis I.P. et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology.* 2013;18(1):147-153. DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x.
39. Li S., Xi C., Li L. et al. Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: a Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(4):518-528. DOI:10.1080/09637486.2020.1830264.
40. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-p54. DOI:10.1530/EJE-18-0736.
41. Brask-Lindemann D., Eiken P., Eskildsen P., Abrahamsen B. Time trends for alendronate prescription practices in women with chronic obstructive pulmonary disease and women exposed to systemic glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1891-1897. DOI: 10.1007/s00198-012-2220-6.
42. Smith B., Laslett L., Pile K. et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis.* 2004;1(3):131-137. DOI: 10.1191/1479972304cd025oa.
43. Mazokopakis E, Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of osteoporosis in COPD men. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:901416. DOI: 10.5402/2011/901416.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian)
4. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:439-460. DOI: 10.2147/COPD.S234942.
5. Lehouch A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest.* 2011;139(3):648-657. DOI: 10.1378/chest.10-1427.
6. Sözen T., Özişik L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56. DOI: 10.5152/eurjrh.2016.048.
7. Chen Y., Ramsook A., Coxson H., Bon J., Reid W. D. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;156(6):1092-1110. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
8. Schnell K, Weiss C.O., Lee T., et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med.* 2012;12(1):26. DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.
9. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S., et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(5):648-656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
10. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan .I, Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(4):310-320. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_126_1.
11. Pompe E., Bartstra J., Verhaar H.J., et al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former

- male smokers. *Eur J Radiol.* 2017;89:177-181. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.
12. Yang C.Y., Lai C.Y. J., Huang W.L., Hsu C.L., Chen S.J. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption osteoporosis development: evidence from Taiwan biobank participants. *Tob Induc Dis.* 2021;19(June):52-58. DOI: 10.18332/tid/136419.
 13. Marinucci L., Balloni S., Fettucciari K., Bodo M., Talesa V.N., Antognelli C. Nicotine induces apoptosis in human osteoblasts via a novel mechanism driven by H₂O₂ and entailing glyoxalase 1-dependent MG-H1 accumulation leading to TGF β -mediated NF- κ B desensitization: implication for smokers-related osteoporosis. *Free Radic Biol Med.* 2018;117:6-17. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.017.
 14. Santos L., Elliott-Sale K.J., Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology.* 2017;18(6):931-946. DOI:10.1007/s10522-017-9732-6.
 15. Yuan Y., Chen X., Zhang L., et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;122(2):122-130. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005.
 16. Lau R.Y., Guo X. A review on current osteoporosis research: with special focus on disuse bone loss. *J Osteoporos.* 2011;2011:293808. DOI: 10.4061/2011/293808.
 17. Mena-Montes B., Hernández-Álvarez D., Pedraza-Vázquez G., et al. Low-intensity exercise routine for a long period of time prevents osteosarcopenic obesity in sedentary old female rats, by decreasing inflammation and oxidative stress and increasing GDF-11. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5526665. DOI: 10.1155/2021/5526665.
 18. Lee S.H., Kwon H.Y. Prevalence of osteoporosis in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease and their health-related quality of life according to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *J Bone Metab.* 2017;24(4):241-248. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.4.241.
 19. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J., Liang C.Y., et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1493-1500. DOI: 10.2147/COPD.S85432.
 20. Rosen C.J., Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-414. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.11.027.
 21. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):20-27. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.027.
 22. Hwang J.A., Kim Y.S., Leem A.Y., et al. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD. *Chest.* 2017;151(5):1018-1027. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.006.
 23. Lee D.W., Jin H.J., Shin K.C., Chung J.H., Lee H.W., Lee K.H. Presence of sarcopenia in asthma-COPD overlap syndrome may be a risk factor for decreased bone-mineral density, unlike asthma: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV and V (2008–2011). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2355-2362. DOI: 10.2147/COPD.S138497.
 24. Jang S.Y., Park J., Ryu S.Y., Choi S.W. Low muscle mass is associated with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Maturitas.* 2020;133:54-59. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.003.
 25. Lin C.H., Chen K.H., Chen C.M., Chang C.H., et al. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *PeerJ.* 2018;6:e4232. DOI: 10.7717/peerj.4232.
 26. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet (London, England).* 2007;370(9589):797-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
 27. Xiong Z., Leme A.S., Ray P., Shapiro S.D., Lee J.S. CX₃CR₁+ lung mononuclear phagocytes spatially confined to the interstitium produce TNF- α and IL-6 and promote cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950).* 2011;186(5):3206-3214. DOI:10.4049/jimmunol.1003221.
 28. Ruwanpura S.M., McLeod L., Miller A., et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(4):720-730. DOI:10.1165/rcmb.2010-0462OC.
 29. Vitenberga Z., Pilmane M., Babjoniševa A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways. *Pathol Res Pract.* 2019;215(1):97-105. DOI:10.1016/j.prp.2018.10.029.
 30. Bai P., Sun Y., Jin J., et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res.* 2011;12(1):157. DOI:10.1186/1465-9921-12-157.
 31. Hoepers A.T., Menezes M.M., Fröde T.S. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):231-239. DOI:10.1111/1440-1681.12357.
 32. Bade G., Khan MA, Srivastava AK, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:759-773. DOI: 10.2147/COPD.S61347.
 33. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16. DOI: 10.1007/s12020-018-1588-2.
 34. Amiche MA, Albaum JM, Tadrus M. et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1709-1718. DOI: 10.1007/s00198-015-3455-9.
 35. Wüst R.C., Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):289-300.
 36. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011;66(8):699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
 37. Chiu K.L., Lee C.C., Chen C.Y. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11(1):724. DOI: 10.1038/s41598-020-80815-y.
 38. Mathioudakis A.G., Amanetopoulou S.G., Gialmanidis I.P. et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology.* 2013;18(1):147-153. DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x.
 39. Li S., Xi C., Li L. et al. Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: a Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(4):518-528. DOI:10.1080/09637486.2020.1830264.
 40. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-p54. DOI:10.1530/EJE-18-0736.
 41. Brask-Lindemann D., Eiken P., Eskildsen P., Abrahamsen B. Time trends for alendronate prescription practices in women with chronic obstructive pulmonary disease and women exposed to systemic glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1891-1897. DOI: 10.1007/s00198-012-2220-6.
 42. Smith B., Laslett L., Pile K. et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis.* 2004;1(3):131-137. DOI: 10.1191/1479972304cd025oa.
 43. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of osteoporosis in COPD men. *ISRN Rheumatol.* 2011;2011:901416. DOI: 10.5402/2011/901416.

Электрокардиографические предикторы неблагоприятного прогноза

Н.П. Павлова¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: natusik.ryazan@mail.ru);

Е.А. Максимцева¹, канд. мед. наук, доцент;

О.М. Урясьев¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой (e-mail: uryasev08@yandex.ru);

А.Г. Юдина¹, студент 6 курса лечебного факультета.

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

В статье обсуждается важность описания дополнительных признаков нарушения внутрижелудочковой проводимости по данным электрокардиографии в виде фрагментации комплекса QRS как дополнительного маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с органическими заболеваниями сердца. Демонстрируются электрокардиограммы пациентов с признаками фрагментации желудочкового комплекса.

Ключевые слова: фрагментация комплекса QRS, нарушение внутрижелудочковой проводимости, предиктор неблагоприятного прогноза.

Electrocardiographic predictors of an unfavorable prognosis

N.P. Pavlova¹, PhD, Associate Professor (e-mail: natusik.ryazan@mail.ru);

E.A. Maksimtseva¹, PhD, Associate Professor

O.M. Uryasyev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Department (e-mail: uryasev08@yandex.ru)

A.G. Yudina¹, student of the Faculty of Medicine

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation, Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, Russia, 390026)

The article discusses the importance of describing additional signs of impaired intraventricular conduction according to electrocardiography in the form of fragmentation of the QRS complex as an additional marker of an unfavorable prognosis in patients with organic heart diseases. Electrocardiograms of patients with signs of fragmentation of the ventricular complex are demonstrated.

Keywords: fragmentation of the QRS complex, violation of intraventricular conduction, predictor of an unfavorable prognosis.

Каждый из нас, интерпретируя результат электрокардиографического исследования, встречался с ситуациями, когда желудочковый комплекс был расщеплен, но по морфологии зубцов комплекс QRS не соответствовал традиционным признакам блокад ножек пучка Гиса. Такие комплексы описывают по-разному. Получается что-то среднее — неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости. Но не все такие комплексы оказываются безобидными и неспецифическими.

Начало изучения данной проблемы приходится на 60-е годы XX века. Flowers и соавт. в 1969 г. показали, что наличие фрагментированного QRS (fQRS) чаще встречается среди пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда и среди пациентов с дилатированными правым или левым

желудочками. Wiener и соавт. в 1982 г., анализируя данные эндо- и эпикардального картирования, доказали наличие фрагментированных комплексов QRS у всех пациентов с аневризмой левого желудочка (ЛЖ). Reddy и соавт. (2006) показали, что fQRS в левых прекардиальных отведениях в отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса является признаком аневризмы ЛЖ по данным ангиографии ЛЖ. Dasi соавт. в 2006 г. сформулировали современное определение фрагментированного желудочкового комплекса. В 2007 г. Pietrasik и соавт. наблюдали пациентов с длительно регистрируемыми зубцами Q после перенесенного инфаркта миокарда и с разрешившимися зубцами Q, наличием фрагментированных комплексов, и влияние этого на рецидивы кардиальных событий [3]. В России в настоящее время

проводятся исследования темы fQRS научными сотрудниками ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России.

Фрагментированный комплекс QRS является качественным маркером рубцовых изменений миокарда, оцениваемым с помощью записи электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях [1]. На рисунке 1 представлена ЭКГ пациента с постинфарктными изменениями задне-диафрагмальной стенки ЛЖ, фрагментация желудочкового комплекса определяется в виде дополнительного зубца R во II стандартном отведении и зазубрины восходящего колена зубца q в смежном с ним отведении AVF с расстоянием между зубцами не менее 40 мсек.

У больных острым инфарктом миокарда fQRS идентифицирует зону рубцовой ткани, по результатам исследования MADIT II (1040 ЭКГ пациентов с ИБС) fQRS регистрировалась у 10 % пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда, боковой стенки — 8 %, нижней стенки — 21 %. Очаги фиброза миокарда, идентифицированные с помощью fQRS, связаны с последующей желудочковой дисфункцией и сердечной недостаточностью и являются источником рецидивирующих желудочковых тахикардий [4].

Рисунок 2 демонстрирует ЭКГ пациента X. с много-сосудистым поражением коронарного русла по данным коронарной ангиографии. По результатам холтеровского мониторирования у пациента регистрировались полиморфные частые желудочковые экстрасистолы (ЭС): всего 2444, максимально 161 ЭС за час наблюдения, нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде фрагментации QRS в отведениях V3–V5. Постинфарктные изменения передней стенки ЛЖ. Среднесуточная продолжительность QT-интервала увеличена до 0,46 сек. По данным ультразвукового исследования сердца отмечалась дилатация левых камер сердца, нарушения систолической и диастолической функции по первому типу ЛЖ. Зоны акинезии передних, передне-перегородочных базальных и средних сегментов, дискинезия переднего апикального сегмента.

Данный электрокардиографический паттерн являлся предиктором смертности и аритмических событий у пациентов со сниженной функцией ЛЖ. Регистрация fQRS распространилась и на другие заболевания сердца, такие как саркоидоз сердца, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, синдром Бругада и приобретенный синдром удлиненного интервала QT [5]. В рекомендациях Евро-

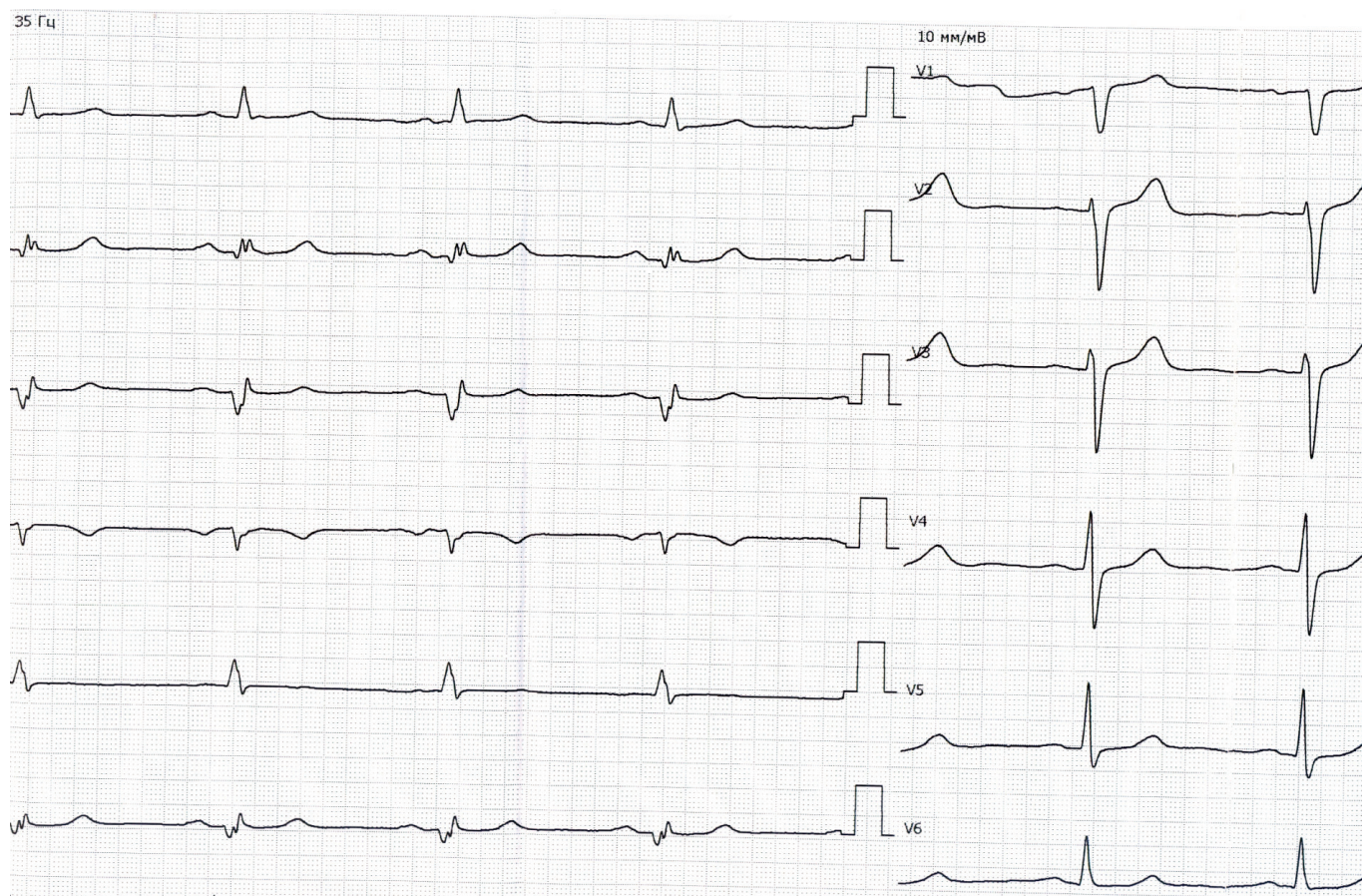


Рис. 1. ЭКГ пациента с постинфарктными изменениями задне-диафрагмальной стенки левого желудочка
ECG of a patient with postinfarction changes in the posterior diaphragmatic wall of the left ventricle

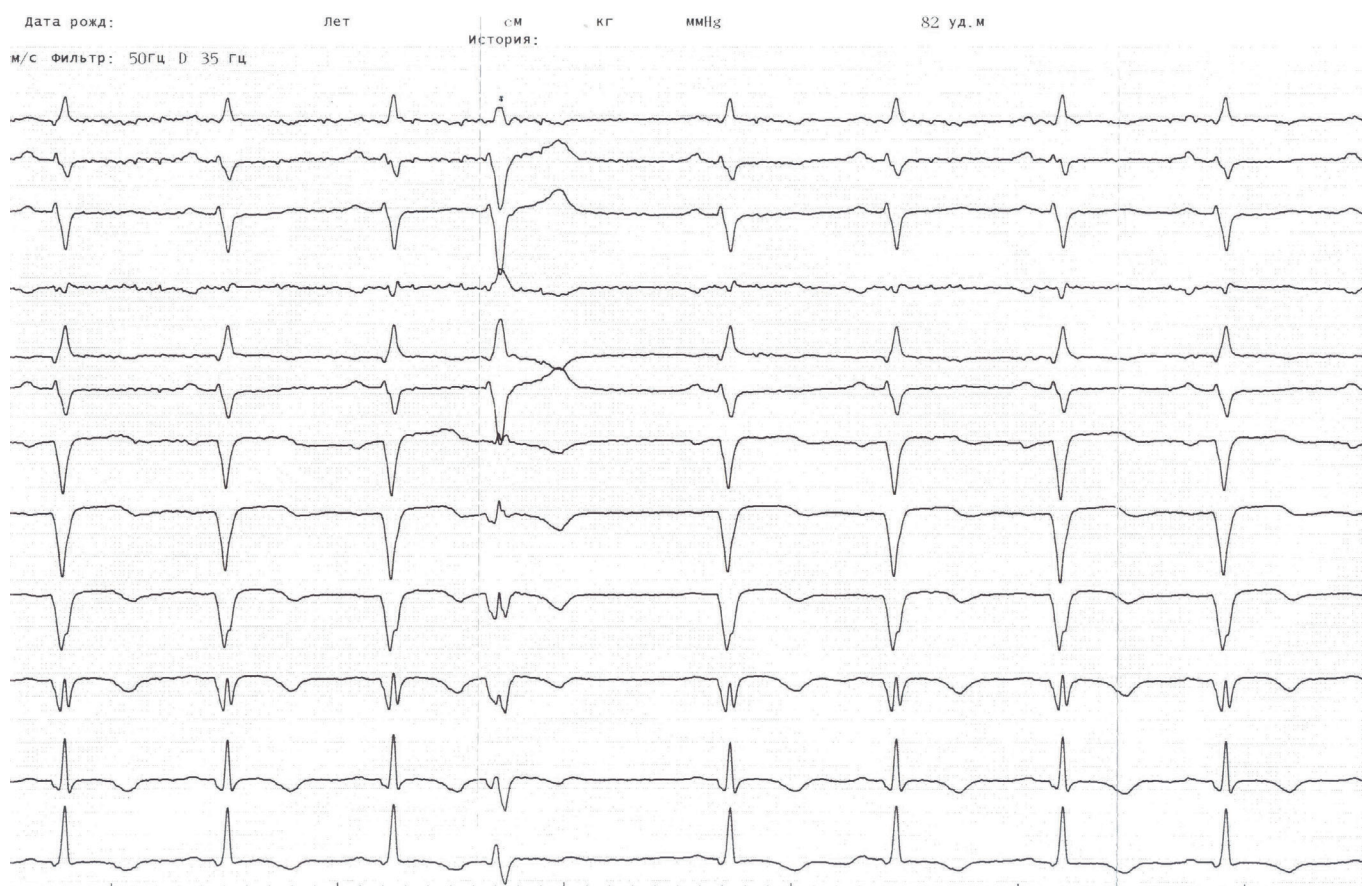


Рис. 2. ЭКГ пациента X. Признаки блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки увеличения левого предсердия и левого желудочка. Q-образующий инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка острая стадия (элевация ST, комплекс QS, отрицательный зубец Т в отведениях V2–V4).

ECG of patient X. Signs of blockade of the anterior branch of the left leg of the His bundle. Signs of enlargement of the left atrium and left ventricle. Q-forming myocardial infarction of the anterior wall of the left ventricle, acute stage (ST elevation, QS complex, negative T wave in leads V2–V4).

пейского общества кардиологов 2015 года у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма указана необходимость оценки fQRS для определения риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. На рисунке 3 представлена ЭКГ пациента дилатационной кардиомиопатией, где на фоне блокады левой ножки пучка Гиса регистрируется расщепление желудочкового комплекса в отведениях фронтальной плоскости II, III, AVF, не отвечающее классическим признакам внутрижелудочковой блокады, но соответствующее описанию фрагментации QRS.

Распространенность fQRS среди здоровых людей не изучена (рис. 4). В Финляндии проводилось обследование 10904 человек из общей популяции (52 % мужчин, средний возраст $44 \pm 8,5$ лет) как с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний, так и без него. В результате было выявлено, что фрагментация желудочкового комплекса не ассоциирована с повышенной смертностью у лиц без сер-

дечно-сосудистых заболеваний. По данным спекл-трекинг эхокардиографии среди здоровых лиц с fQRS по сравнению со здоровыми людьми без нарушений внутрижелудочкового проведения регистрировалось более частое выявление региональной систолической дисфункции ЛЖ [2]. Однако, в группе обследуемых с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, найдена связь fQRS с повышенным риском смерти ($p = 0,001$), сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,001$) и смерти вследствие аритмических причин ($p = 0,004$).

Таким образом, наличие фрагментации комплекса QRS по данным поверхностной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, вследствие неоднородности охвата возбуждением миокарда желудочков, является надежным и чувствительным критерием фиброза миокарда у пациентов с органическими заболеваниями сердца. Определение прогноза у пациентов с паттерном fQRS без кардиологического анамнеза требует дальнейшего изучения.

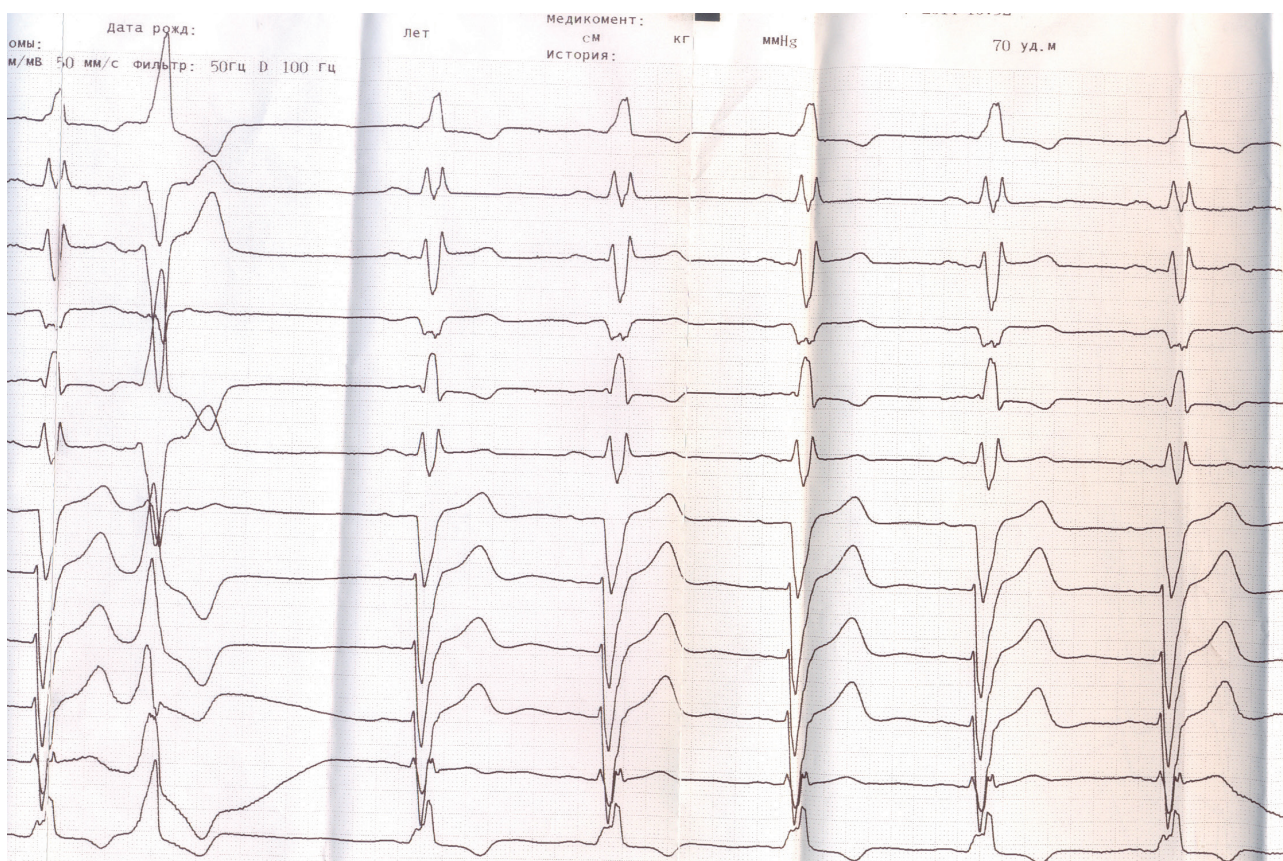


Рис. 3. ЭКГ пациента с дилатационной кардиомиопатией
ECG of a patient with dilated cardiomyopathy

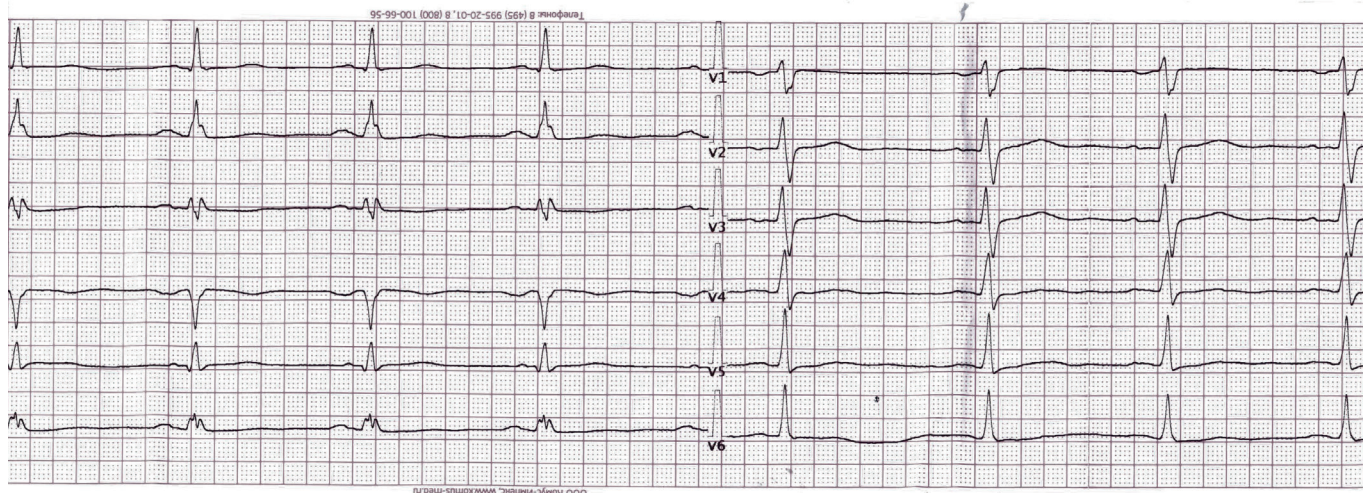


Рис. 4. ЭКГ здорового добровольца, фрагментация QRS в отведениях III, AVF
ECG of a healthy volunteer, fragmentation of QRS in leads III, AVF

Литература

1. Пармон Е.В., Гордеева М.С., Куриленко Т.А., Бернгардт Э.Р. Фрагментация QRS-комплекса -важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации. Российский кардиологический журнал. - 2017.-№8.-С.90-95.- doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-90-95
2. Nikoo, M.H., Jamali, Z., Razeghian-Jahromi, I. et al. Fragmented QRS as an early predictor of left ventricular systolic dysfunction in healthy individuals: a nested case-control study in the era of speckle tracking echocardiography. Cardiovasc Ultrasound. -2020-Vol. 18, № 1.-p.33.- doi.org/10.1186/s12947-020-00216
3. Гордева М.С., Пармон Е.В., Карлина В.А., Рыжкова Д.В. Фрагментация QRS-комплекса как маркер фиброза миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца // Наука и инновации в медицине. - 2022. - Т. 7. - №2. - С. 95-102. - doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-95-102
4. Mithilesh K. Das, Hussam Suradi, Waddah Maskoun, Mark A. Michael, Changyu Shen, Jonathan Peng, Gopi Dandamudi and Jo Mahenthiran.- Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. -2008- №1.- p.258–268. - doi.org/10.1161/CIRCEP.107.763284
5. Yutaka Take, Hiroshi Morita, Fragmented QRS: What Is The Meaning, Indian Pacing and Electrophysiology Journal.- 2012.- Vol.12, № 5.- p. 213-225, - doi.org/10.1016/S0972-6292(16)30544-7

Ранний тромбоз стента как осложнение чрескожного коронарного вмешательства

Ю.А. Панфилов¹, канд. мед. наук, доцент (e-mail: panfilov.rzgmu@gmail.com);
Е.В. Харьковская², заведующая Отделением (e-mail: kharkova-evgenia@yandex.ru).

¹ ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

² ГУЗ «Липецкая городская поликлиника N4» (ул. Гагарина, д.139, г. Липецк, Россия, 398043)

В статье приведен клинический случай раннего тромбоза стента у пациента после проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Ранний тромбоз стента возникает примерно у 1 % пациентов, получавших первичное ЧКВ, и увеличивает риск шока, инсульта и смертности. В статье приведены факторы риска развития раннего тромбоза стента, которые необходимо оценивать при первичном контакте с пациентом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз стента.

Early stent thrombosis as a complication of percutaneous coronary intervention

Yu.A. Panfilov¹, PhD, associate Professor (e-mail: panfilov.rzgmu@gmail.com);
E.V. Kharkovskaya², Head of the Department (e-mail: kharkova-evgenia@yandex.ru).

¹ Ryazan State Medical University, Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026)

² GUZ "Lipetsk City polyclinic N4" (139 Gagarina str., Lipetsk, Russia, 398043)

The article discusses a case of early stent thrombosis in a patient after percutaneous coronary intervention (PCI). Early stent thrombosis occurs in approximately 1 % of patients receiving first PCI and increases the risk of shock, stroke, and mortality. Early stent thrombosis may be associated with a number of risk factors that should be estimated during initial contact with a patient.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, stent thrombosis.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — оптимальный метод восстановления кровотока в коронарных артериях (КА) при любом типе острого коронарного синдрома (ОКС), частота выполнения которого в течение последних лет непрерывно растет [1]. При этом стентирование КА в ходе ЧКВ стало стандартным решением, поскольку, оно отличается большой эффективностью, низкой частотой ранней повторной окклюзии и поздним рестенозом, а также значительно уменьшает необходимость повторной реваскуляризации сосудов по сравнению с баллонной ангиопластикой. Однако возрастающая частота стентирований КА привела к увеличению частоты тромбоза стента, которая составляет 0,87–2,2 % [2]. Тромбоз стента чаще развивается в течение первого года после стентирования: наиболее часто встречаются

подострые (41 %) и острые тромбозы стента (32 %), а на долю поздних и очень поздних тромбозов стента приходится только около 26 % всех случаев. Более того, частота рецидива тромбоза стента также высока и составляет около 16 %. С появлением эффективной антиагрегантной терапии, сначала тиклопидином, а затем внутривенным гликопротеином III началась новая эпоха в профилактике тромботических осложнений [3, 4]. В сочетании с фармакотерапией, достижения в конструкции стентов, включая биосовместимые полимеры, также снизили риск тромбоза стента [5]. Благодаря этим достижениям, данное осложнение, к счастью, встречается редко, но кардиолог всегда должен помнить о сохраняющемся риске его развития. Именно ранний тромбоз стента в описываемом нами клиническом случае послужил причиной развития осложненного течения инфаркта миокарда.

Клинический случай. Представляем клинический случай раннего тромбоза стента после проведения ЧКВ. Пациент С. поступил в одну из клиник больницы города с жалобами на удушье, давящую боль за грудиной при физической нагрузке — ходьбе на 1–2 этажа. Утром в день поступления пошел на работу (дома жаловался на тесноту в груди, вышел из-за руля — снова давящие боли). Обратился в поликлинику по месту жительства. С диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), впервые возникшая стенокардия, был направлен в стационар на скорой помощи. На догоспитальном этапе проведено лечение: ацетилсалициловая кислота (АСК) 300 мг внутрь, клопидогрель 300 мг внутрь, анальгин и димедрол внутримышечно. Госпитализирован в отделение неотложной кардиологии. Из анамнеза: около 2-х лет назад после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 впервые стало беспокоить сердце 1 раз в месяц, повышение артериального давления до 180/80 мм. рт. ст. Регулярно принимает конкор 5 мг 1 раз в сутки. При осмотре: рост 175 см, вес 90 кг, индекс массы тела — 29,4 кг/м². Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски. Высыпания на коже и слизистых оболочках отсутствуют. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система без патологии. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 16 в минуту. Область сердца без особенностей. Границы относительной и абсолютной тупости сердца не увеличены. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 ударов в минуту, артериальное давление (АД) на обеих руках одинаковое, равное 140/90 мм рт. ст., патологических шумов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления без особенностей. Дизурии нет. Почки не пальпируются. Отеков нет. Тропонин тест отрицательный. GRACE применимо / неприменимо: 107/177 баллов; СКФ по СКД-ЕР1 55,98. Диагноз: ИБС: ОКС без подъема сегмента ST нижней стенки левого желудочка. Гипертоническая болезнь, 3 стадия, контролируемое течение, риск 4. Целевой уровень АД < 120–129/ 70–79 мм. рт. ст. В 11:15 госпитализирован в общую палату. Общий анализ крови: лейкоциты $10,6 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,55 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 150 г/л, гематокрит 40,3 %, цветной показатель 33,0, тромбоциты $221 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 22 %, моноциты 1,6 %, гранулоциты 76,4 %. Биохимический анализ крови: общий белок 76 г/л; общий билирубин 12,5 ммоль/л; прямой билирубин 3,7 ммоль/л; глюкоза 17,7 ммоль/л; мочевины 6,4 ммоль/л; креатинин 130 ммоль/л; АСТ 37 ЕД/л; АЛТ 47 ЕД/л; тропонин 114,4 нг/л; КФК 281 ЕД/л; холестерин 7,64 ммоль/л; ЛПВП 1,78 ммоль/л; ЛПНП 4,4 ммоль/л; ТГ 2,8 ммоль/л.

По дежурству в 18:00 жалоб со стороны сердца нет, днём ощущал жжение за грудиной, получил изокет внутривенно. Общее состояние удовлетворительное. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек в норме. Температура тела 36,6. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. АД 130/80 на обеих руках. Ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Физиологические отправления без особенностей. Отеков нет. Со стороны нервной системы патологии не обнаружено. Тропонин 114,4 нг/мл. С учетом клиники, увеличения тропонина, изменениями по ЭКГ нижней стенки левого желудочка — инверсия зубца Т, ST на изолинии (рис. 1), был выставлен диагноз ИБС: неQ-образующий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка.

Проводимое лечение: гепарин 4000 ЕД п/к и изокет + натрия хлорид 0,9 % 200,0 мл в 11:30, АСК 100 мг внутрь, аторвастатин 40 мг внутрь, эналаприл 5 мг, метопролол 25 мг вечером. На следующий день после поступления была проведена коронароангиография (КАГ). По результатам КАГ было выявлено, что ствол левой коронарной артерии (ЛКА): с неровными контурами. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА): в проксимальном сегменте сужена на 50 %. Диагональная ветвь (ДВ): в проксимальном и среднем сегменте протяженный стеноз 70–90 %. ОА: с неровностью контуров. Правая коронарная артерия (ПКА): в среднем сегменте сужена на 50 %. Выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и двойное эндопротезирование ДВ стентами 2,5–16 мм и 2,5–20 мм. На контрольной КАГ в зоне эндопротезирования кровотоков TIMI III (рис. 2). Уровень тропонина 228,6 нг/л. Проводимое лечение: гепарин 4000 ЕД п/к, эналаприл 5 мг и метопролол 25 мг внутрь утром и вечером, клопидогрель 75 + 300 мг утром, АСК 100 мг, аторвастатин 40 мг внутрь вечером.

На 4 сутки от поступления, в 12:00 пациент пожаловался на выраженный болевой синдром. Состояние пациента было средней тяжести, в сознании, ориентирован во времени и пространстве. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Ритм сердца правильный, ЧСС 76 ударов в минуту. АД 120–125/70 мм. рт. ст., живот безболезненный, симметричный, участвует в акте дыхания. На ЭКГ подъем сегмента ST в V2–V5, I, aVL (рис. 3.).

Больной переведен в блок реанимации и интенсивной терапии (БРИТ), дана нагрузочная доза брилинты 180 мг в отделении, проведена экстренная КАГ: ДВ в устье сужена на 70 %, ранее установленные стенты в проксимальном и среднем сегменте окклюзированы. Проведена проводниковая реканализация ДВ. Эндопротезирование ДВ от устья стентом 2,75–36 мм. Введен аггратат по схеме. Эндопротезирование среднего сегмента стентами 2,75–20 и 2,75–18 мм и ЧТКА ПМЖА баллоном 2,0–20 мм.

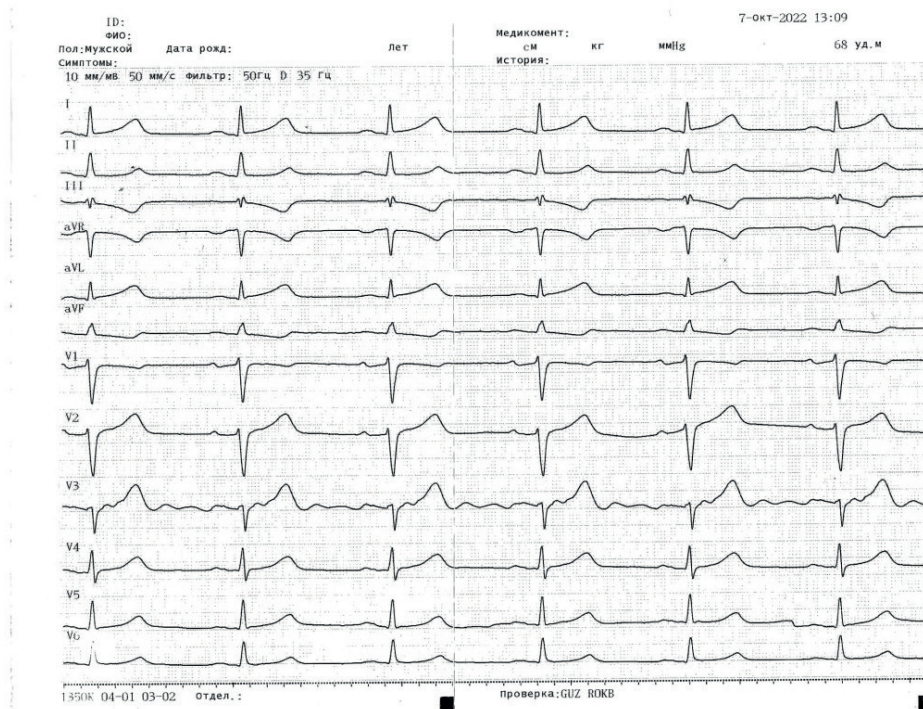


Рис. 1. ЭКГ при поступлении
ECG on admission

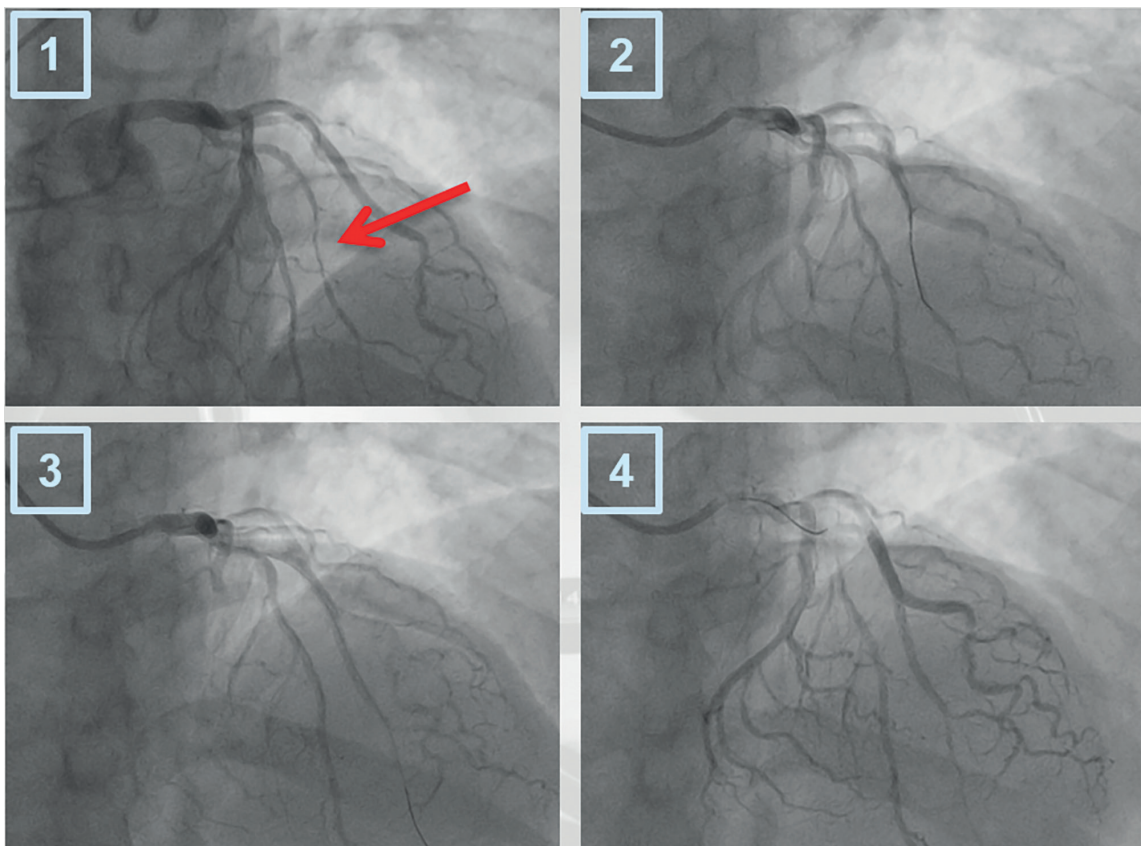


Рис. 2. Коронароангиография при поступлении. ДВ в проксимальном и среднем сегменте протяженный стеноз 70–90 %, эндопротезирование
Coronary angiography at admission. DV in the proximal and middle segment is an extended stenosis of 70–90 %, endoprosthetics

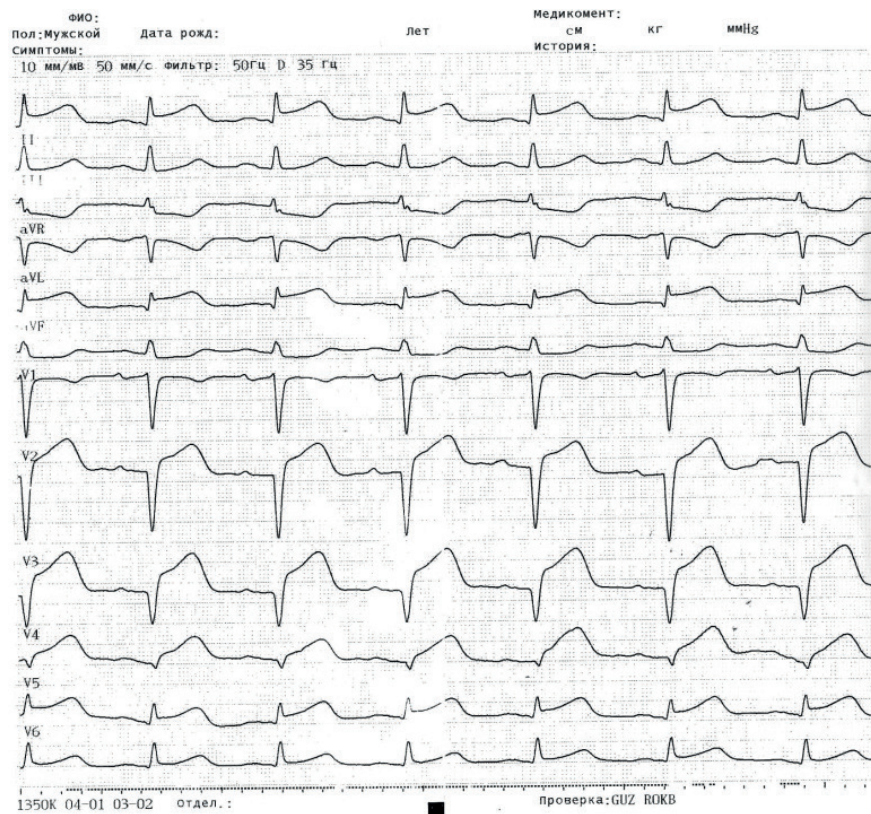


Рис. 3. ЭКГ на 4 сутки от поступления. Жалобы на выраженный болевой синдром
An ECG on the 4th day of admission. Complaints of severe pain syndrome

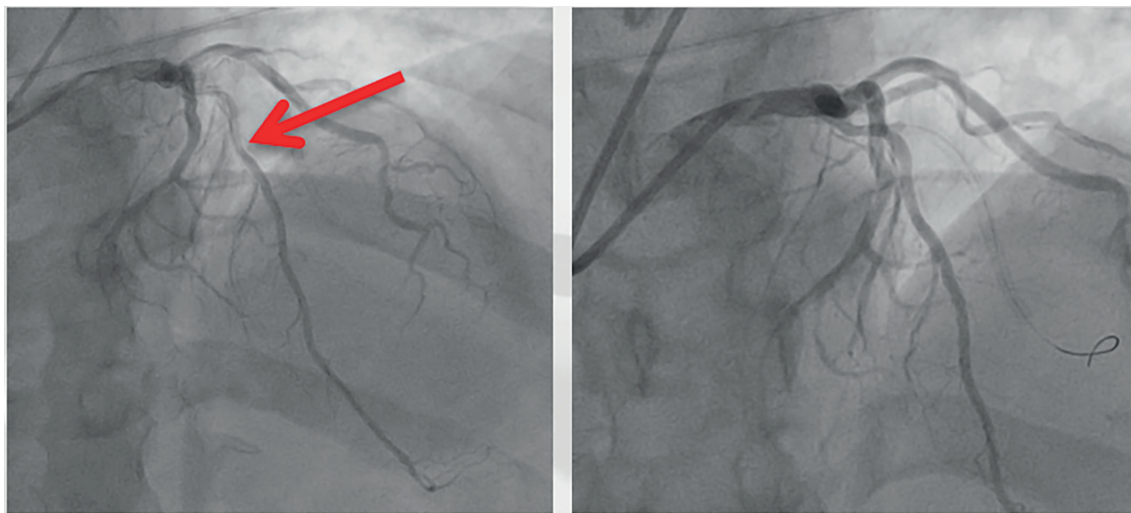


Рис. 4. Повторная коронароангиография. Окклюзия ранее установленных стентов
Repeated coronary angiography. Occlusion of previously installed stents

На контрольной КАГ в зоне эндопротезирования кровотока ТІМІ ІІІ (рис. 4).

Уровень тропонинов — 336,1 — повышены. Проводимое лечение: внутрь клопидогрель 75 мг, эналаприл 5 мг, метопролол 25 мг, омепразол 20 мг. В БРИТ: изокет 10 мг + натрия хлорид 0,9 % 200 мл в/в, гепарин 5000 ЕД п/к, морфин 10 мг/мл — 1мл в/в струйно. Внутрь вечером

клопидогрел 75 мг, ацекардол 100 мг, аторвастатин 40 мг, лизиноприл 5 мг, метопролол 25 мг.

На 5 сутки от поступления на контрольной ЭхоКГ: гипертрофия миокарда ЛЖ, зоны акинезии переднеперегородочных баз, среднего и дистального сегмента, в области верхушки выраженный гипокинез. Дилатация ЛП. Незначительная регургитация МК І степени и ТК І степе-

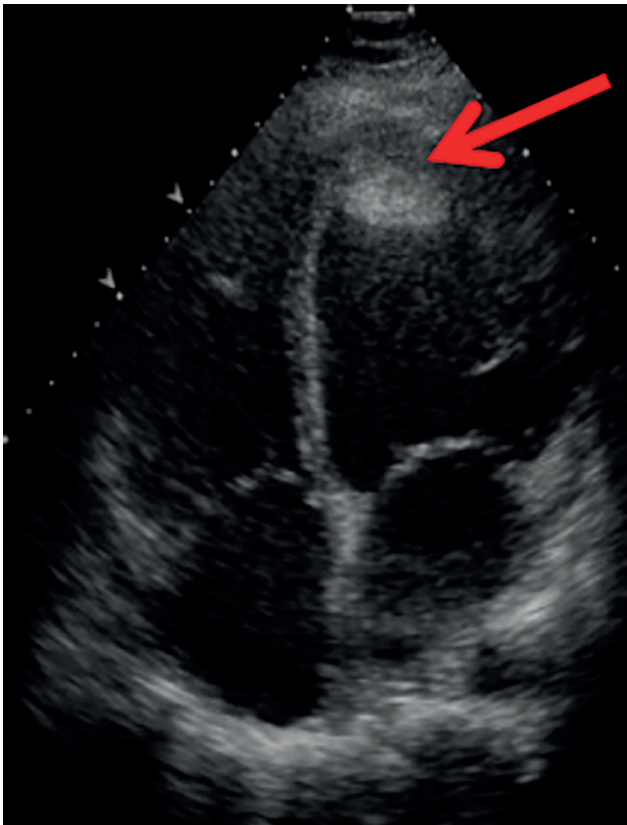


Рис. 5. Эхокардиография. Объемное образование неоднородной эхогенности диаметром до 13 мм
Echocardiography. Volumetric formation of heterogeneous echogenicity with a diameter of up to 13 mm

ни. Фракция выброса (ФВ) 46 %. Уровень тропонинов: 1954 нг/л — резко повышен. Был взят гликемический профиль. В 06:00 — 11,1 ммоль/л, 10:00 — 9,9 ммоль/л, 13:00 — 7,5 ммоль/л, 16:00 — 8,1 ммоль/л, 22:00 — 7,6 ммоль/л. Консультация эндокринолога, выставлен диагноз: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5 %. Рекомендовано: диета — стол №9, контроль гликемии, метформин по 1000 мг утром и вечером, наблюдение эндокринологом. Проводимое лечение: изокет 10 мг + натрия хлорид 0,9 % 200 мл в/в, гепарин 5000 ЕД п/к, внутрь клопидогрель 75 мг, лизиноприл 5 мг, метопролол 25 мг, квамател 20 мл в/в, эноксипарин 0,6 мл п/к, внутрь брилинта 90 мг, АСК 100 мг, лизиноприл 10 мг, метопролол 25 мг, метформин 100 мг.

На 9 сутки от поступления проведено контрольное ЭхоКГ, выявлены зоны акинезии передне-перегородочных, передних сегментов, гипокинез перегородочных базальных сегментов, боковых сегментов, дискинез области верхушки. В области верхушки объемное образование неоднородной эхогенности диаметром до 13 мм (рис. 5).

По холтеровскому мониторингованию ЭКГ: 32 эпизода элевации ST общей длительностью 06:10:50 в V2, V5, aVF.

Уровень тропонинов 1344 нг/л. Также в этот день был взят анализ на HbA1c, результат — 9,1 %. По лечению пациент получал внутрь АСК 100 мг, эналаприл 5 мг 2 р/д, метопролол 25 мг 2 р/д, омепразол 20 мг 1 р/д утро, брилинту 90 мг 2 р/д, метформин 1000 мг 2 р/д, эноксипарин 0,4 мг 2 р/д. Лечение было продолжено.

21 сутки от поступления на контрольной ЭхоКГ: зоны гипоакинезии прежние. Данных за тромб нет. По ЭКГ: сохраняется элевация ST в V2–V5 (рис. 6).

Выписан под наблюдение врача по месту жительства. Диагноз при выписке: Основное заболевание: ИБС: инфаркт миокарда ЛЖ без зубца Q от 06.10.2022. КАГ от 07.10.2022. Многососудистое стенозирующее поражение коронарных артерий. ЧТКА и двойное ЭП ДВ. Рецидив инфаркта миокарда с переходом в инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ с зубцом Q от 09.10.2022. Фоновое: Гипертоническая болезнь 3 стадии, контролируемое течение, риск 4. Гипертрофия ЛЖ. Дилатация ЛП. Незначительная регургитация МК (1ст.), ТК (1ст.). Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, индивидуальный целевой уровень HbA1c < 6,5 % целевой уровень АД 120–129/70–79 мм. рт. ст. Осложнения: острая аневризма верхушки ЛЖ. Тромб верхушки ЛЖ.

При выписке больному были даны рекомендации в отношении наблюдения его кардиологом, участковым терапевтом, эндокринологом, соблюдения диеты с ограничением соли, животных жиров, режим труда и отдыха, назначена лекарственная терапия: тикагелор по 90 мг 2 раза в день, АСК 100 мг 1 раз в день, лизиноприл по 5 мг 2 раза в день под контролем АД, метопролол сукцинат 50 мг 2 раза в день под контролем АД и ЧСС, ЭКГ, аторвастатин 40 мг на ночь с контролем липидного спектра, уровней аспартаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, креатинина сыворотки крови, форсига 10 мг утром, метформин 1000 мг вечером.

Результаты риска развития тромбоза стента по шкале RICK-PCI — 3 балла, по шкале оценки риска развития тромбоза стента ST — 1 балл, по шкале оценки риска тромбоза стента PARIS — 5 баллов.

Заключение. В анализируемом нами случае реализованными факторами риска первичного тромбоза стента были впервые выявленная ИБС, ОКС с подъемом сегмента ST, наличие тромба в коронарных артериях, многососудистое поражение, множественная имплантация стентов, низкая фракция выброса, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, впервые выявленный, дислипидемия, медикаментозно наивный пациент и мужской пол, а возможными дополнительными факторами рецидива тромбоза стента — отсутствие двойной антиагрегантной терапии, избыточная масса тела, нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и возможная генетическая резистентность к клопидогрелю, что согласуется с данными литературы. В настоящее время активно



Рис. 6. Элевация ST в V2–V5
ST elevation in V2–V5

разрабатываются и внедряются в практику шкалы по прогнозированию риска тромбозов стентов, использование которых в перспективе уменьшит летальность, связанную с этим грозным осложнением ЧКВ. Но, к сожалению, никакая шкала не сможет учесть факт низкой приверженности больного к терапии, именно поэтому данному модифицируемому фактору риска повторных ишемических событий практикующие врачи должны уделять большое внимание. К тому же, необходимо помнить, что в настоящее время, согласно действующим клиническим рекомендациям, препаратом выбора в лечении ОКС после ЧКВ являются тикагрелор и прасугрел [1]. Таким образом, адекватно назначенная терапия наиболее эффективными антиагрегантами, как в данном случае — тикагрелором, высокая приверженность пациента к лечению на длительное время (до года или более) — это возможности врача-кардиолога и его пациента снизить риск тромбоза стента. Большинство других факторов риска тромбоза стента либо не модифицируемые, либо зависят от технических особенностей процедуры.

Литература:

1. Ганюков, В.И. Доказательная база приоритетной роли первичного чрескожного коронарного вмешательства в реваскуляризации больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.И. Ганюков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2013. — № 1. — С.24—34.
2. Singh K, Rashid M, So DY, Glover CA, Froeschl M, Hibbert B, Chong AY, Dick A, Labinaz M, May Incidence LM. Predictors, and clinical outcomes of early stent thrombosis in acute myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:842–848.
3. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Kandzari DE, Rassaf T, Gorny B, Brockmeyer M, Meyer C, Berti S, Kubica J, Kelm M, Valgimigli M. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:201–213.
4. Heestermans AACM, Van Werkum JW, Hamm C, Dill T, Gosselink ATM, De Boer MJ, Van Houwelingen G, Hoorntje JCA, Koopmans PC, ten Berg JM, Vana AWJ. Marked reduction of early stent thrombosis with pre-hospital initiation of high-dose Tirofiban in ST segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2009;7: 1612–1618.
5. Saffley DM, Venkitachalam L, Kennedy KF, Cohen DJ. Impact of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in contemporary percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1574–1582.

Эффекты L-аргинина на баланс эндогенного карнитина и окислительно-модифицированных белков ткани печени при экспериментальной гипергомоцистеинемии

Э.С. Бельских¹, кандидат медицинских наук, доцент (e-mail: ed.bels@yandex.ru);

О.М. Урясев¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой (e-mail: uryasev08@yandex.ru);

В.И. Звягина², канд. биол. наук, доцент;

Ю.А. Марсянова², ассистент;

Е.А. Судакова², ассистент.

¹ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

²ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России, кафедра биологической химии (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

К настоящему времени сформированы предпосылки для исследования механизмов взаимосвязей между уровнем гомоцистеина (ГЦ), продукцией оксида азота и концентрацией карнитина в тканях. Печень является главным органом, в котором происходит как метаболизм метионина и ГЦ, а также происходят этапы синтеза эндогенного карнитина. Целью работы стало изучение содержания фракций карнитина в митохондриях тканей печени в условиях экспериментальной модели метиониновой нагрузки на фоне введения L-аргинина, как ключевого субстрата для синтеза оксида азота II (NO) и антиоксиданта. Установлено, что экспериментальная модель трехнедельной метиониновой нагрузки приводит к значительному истощению содержания карнитина и его фракций в митохондриях печени крыс. L-аргинин в дозе 500 мг/кг в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии оказывает протективные эффекты: снижает интенсивность окислительной модификации белков, повышает активность супероксиддисмутазы (СОД) в митохондриальной фракции, способствует утилизации лактата и приросту метаболитов NO. Выявленные изменения позволяют предположить наличие взаимосвязи L-аргинина и L-карнитина в механизмах регуляции метаболизма метионина и ГЦ.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, печень, гомоцистеин, L-аргинин.

Effects of l-arginine on the balance of endogenous carnitine and indices of liver mitochondrial function in experimental hyperhomocysteinemia

E.S. Belskikh¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor;

O.M. Uryasev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Department (e-mail: uryasev08@yandex.ru);

V.I. Zvyagina², Candidate of Biological Sciences, Associate Professor;

Y.A. Marsyanova², Assistant;

E.A. Sudakova², Assistant.

¹Ryazan State Medical University, Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026)

²Ryazan State Medical University, Biological Chemistry Department (9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026)



To date, prerequisites have been formed to study the mechanisms of interrelationships between homocysteine levels, nitric oxide production and carnitine concentration in tissues. The liver is the main organ in which both methionine and homocysteine metabolism and the stages of endogenous carnitine synthesis take place. The aim of the work was to study the content of carnitine fractions in mitochondria of liver tissues under the conditions of experimental model of methionine load against the background of L-arginine administration as a key substrate for nitric oxide II (NO) synthesis and antioxidant. It was found that the experimental model of three-week methionine load leads to a significant depletion of carnitine and its fractions in rat liver mitochondria. L-arginine at a dose of 500 mg/kg in conditions of experimental hyperhomocysteinemia has protective effects: it reduces the intensity of oxidative modification of proteins, increases the activity of SOD in mitochondrial fraction, promotes lactate utilization and increase of NO metabolites. The revealed changes suggest the presence of interrelation of L-arginine and L-carnitine in the mechanisms of regulation of methionine and homocysteine metabolism.

Keywords: *mitochondrial dysfunction, liver, homocysteine, L-arginine.*

Введение

Гомоцистеин (ГЦ) — серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболизма метионина и образующаяся как продукт гидролиза S-аденозилгомоцистеина, который, в свою очередь, образуется из S-аденозилметионина [1]. Высвобожденный ГЦ может быть реметилован до метионина или катаболизироваться до цистеина, при этом небольшие его количества могут превращаться в гомоцистеина тиолактон [1].

Повышение уровня ГЦ в крови (гипергомоцистеинемия, ГГЦ) может развиваться вследствие генетических нарушений, при дефиците витаминов, участвующих в метаболизме ГЦ, при повышенном содержании метионина в пищевых продуктах, нарушении экскреторной функции почек, приеме лекарственных препаратов (фибраты, теофиллин, изониазид, метотрексат и другие), а также вследствие курения [2].

По данным метаобзора 9 исследований, проводившихся в период с 2001 по 2021 год установлено, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в крови обнаруживается повышенный уровень ГЦ [3]. К настоящему времени наиболее известна связь ГГЦ с развитием сердечно-сосудистой патологии [3, 4]. При этом накопление сведений о роли повышенного уровня ГЦ в развитии сахарного диабета и патологии почек, прогрессировании остеопороза и неврологических нарушений позволяет предположить, что уровень ГЦ крови также может быть одной из важных предпосылок для развития коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ [4, 5]. По данным ряда исследований подчеркивается, что токсичность повышенного уровня ГЦ в тканях может быть обусловлена развитием митохондриальной дисфункции клеток различных тканей, что может рассматриваться как потенциальная точка приложения для разработки новых терапевтических подходов [2–5].

Исследования последних лет демонстрируют, что пациенты с ХОБЛ и бронхиальной астмой характеризуются снижением уровня карнитина и изменением соотношений его производных [6–9]. Выявленные взаимосвязи между уровнем карнитина и генерацией оксида азота II (NO) делают интересным изучение механизмов связей между ГГЦ, NO и уровнем карнитина у пациентов с ХОБЛ [7–9].

Примечательно, что ранее было выявлено, что карнитин снижается в митохондриях тканей сердца и эпидидимиса в условиях экспериментальной ГГЦ [10, 11].

Печень является главным органом, в котором происходят как превращения, связанные с метаболизмом метионина и ГЦ, так и процессы, связанные с синтезом эндогенного карнитина. Поэтому целью работы стало изучение содержания фракций карнитина и показателей функционирования митохондрий печени в условиях экспериментальной ГГЦ на фоне введения L-аргинина, как ключевого субстрата для синтеза NO и антиоксиданта [12–14].

Материалы и методы

Исследование проводилось на крысах-самцах линии Wistar. 1-я группа (Твин, n = 8) получала суспензионную основу и служила контролем [15]. 2-я группа (Метионин 3 недели, n = 8) животные с экспериментальной ГГЦ [15]. 3-я группа (Метионин 3 недели + L-аргинин, n = 8) на фоне моделирования ГГЦ с 11-го по 21-й день получала раствор L-аргинина на 0,9 % NaCl в дозе 500 мг/кг ежедневно внутривенно [12, 13, 16]. У животных извлекали печень и помещали в холодный раствор (+ 4°C) среды выделения, содержащий 0,25 М сахарозы, 0,001 М этилендиаминтетраацетата натрия и 0,02 М трис-HCl буфер с pH = 7,4 [1]. Навески тканей взвешивали, затем измельчали с помощью ножниц и помещали в гомогенизатор «Potter S», где гомогенизировали в среде выделения в соотношении 1 : 9 при 900 об/мин 35 секунд. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования. Все манипуляции осуществляли при температуре + 4°C.

Содержание белка определяли по методу Лоури с использованием коммерческого набора НПЦ «Эко-сервис» (Санкт-Петербург, Россия). Оценку концентрации лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) осуществляли с помощью коммерческих наборов (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, ФРГ).

Содержание метаболитов NO (нитраты и нитриты суммарно) определяли спектрофотометрически по методу Метельской В.А. [18]. Активность супероксид-



дисмутазы (СОД) определяли методом, основанным на реакции торможения аутоокисления кверцетина [19]. Концентрацию карнитина определяли по методу L. Wan и R. Hubbard [20].

Для оценки интенсивности повреждения белков вследствие окислительного стресса исследовалось содержание окислительно-модифицированных белков по методу R.L. Levine в модификации с последующей комплексной оценкой (АДНФГ — альдегиддинитрофенилгидразоны — маркеры раннего окислительного повреждения белков, КДНФГ — кетондинитрофенилгидразоны — маркеры позднего окислительного повреждения белков; uv — в ультрафиолетовом спектре, vis — в видимом спектре) [21].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью GraphPad Prism 9.0. С помощью критерия Шапиро-Уилка проверяли соответствие выборок нормальному распределению. В связи с тем, что распределение в исследуемых группах было отлично от нормального, для попарного сравнения исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни с поправкой Бенджамини-Кригера-Иекутели при множественном сравнении. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из рисунка 1, моделирование экспериментальной ГГЦ сопровождалось статистически значимым снижением содержания общего (в 8,8 раз, 47,5 [45,09; 51,83] мкмоль/мг белка; $p = 0,0001$), свободного (в 4,6 раз, 12 [10,72; 15,21] мкмоль/мг белка; $p = 0,0009$) и связанного карнитина (в 13,7 раз; 28,3 [19,54; 34,11] мкмоль/мг белка; $p = 0,0009$) в митохондриях печени крыс по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, экспериментальная модель трехнедельной метиониновой нагрузки приводит к выраженному снижению уровня карнитина и его фракций в митохондриях печени крыс.

Экспериментальная ГГЦ на фоне назначения животным L-аргинина (группа Метионин 3 недели + L-аргинин) в митохондриях тканей печени сопровождалась повышением концентрации общего карнитина в 2,2 раз (12 [10,8; 14,73] мкмоль/мг белка; $p_{2-3} = 0,07$), свободного карнитина в 1,4 раз (3,7 [3,52; 5,3]; мкмоль/мг белка, $p_{2-3} = 0,104$), связанного карнитина в 1,7 раз (8 [7,05; 8,82] мкмоль/мг белка, $p_{2-3} = 0,024$) по сравнению с группой 2 (Метионин 3 недели).

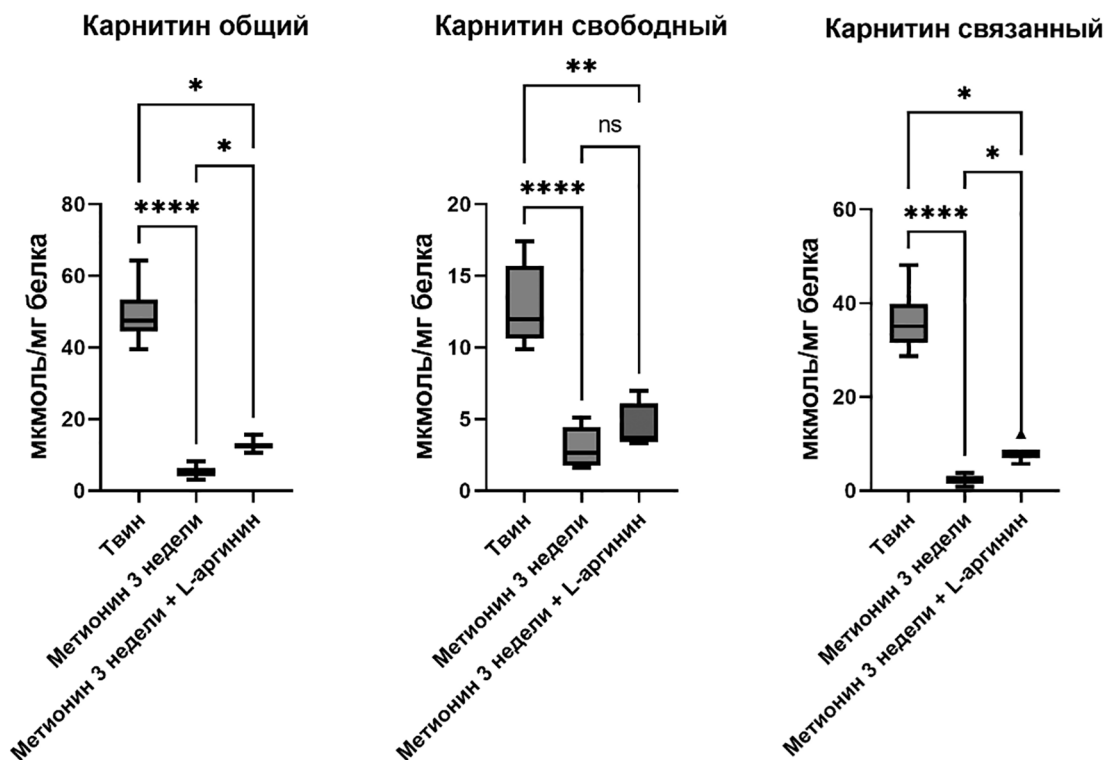


Рис. 1. Оценка баланса фракций карнитина в митохондриях печени
Assessment of the balance of carnitine fractions in liver mitochondria.

Примечание: символом * отмечены различия сравниваемых групп при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$, **** при $p \leq 0,0001$, символом ns — non significant — результаты статистически не значимые ($p \geq 0,05$). Значения представлены как Me [Q1; Q3].

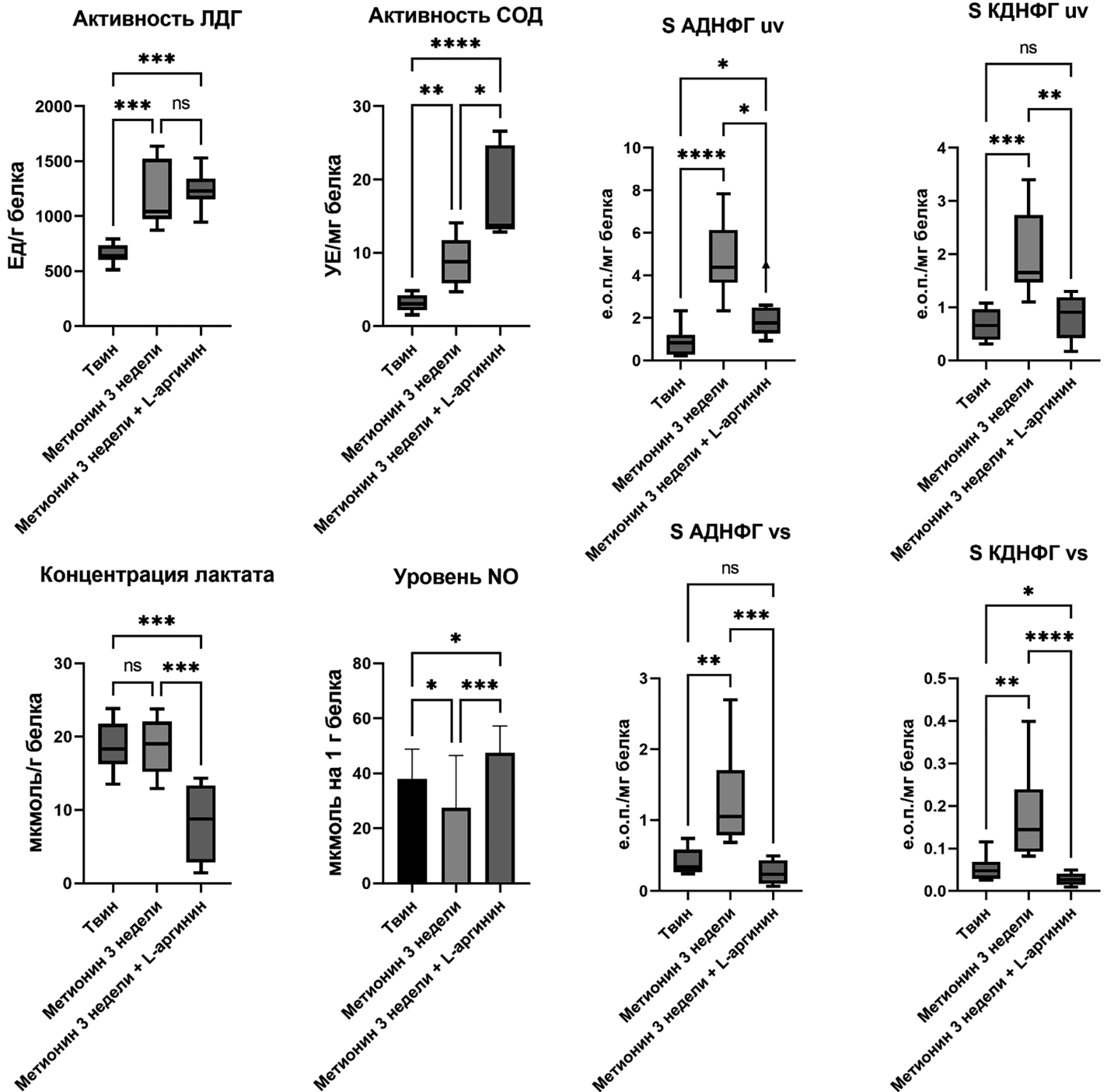


Рис. 2. Активность исследуемых ферментов и концентрация метаболитов в митохондриях печени
 The activity of the studied enzymes and the concentration of metabolites in the liver mitochondria

Примечание: символом * отмечены различия сравниваемых групп при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$, **** при $p < 0,0001$, символом ns – non significant – результаты статистически не значимые ($p \geq 0,05$). Значения представлены как Me [Q1; Q3]. NO – оксид азота II, СОД – супероксиддисмутаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Рис. 3. Показатели комплексной оценки окислительной модификации белков митохондрий печени
 Indicators of a comprehensive assessment of oxidative modification of liver mitochondrial proteins

Примечание: символом * отмечены различия сравниваемых групп при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$, **** при $p \leq 0,0001$, символом ns – non significant – результаты статистически не значимые ($p \geq 0,05$). Значения представлены как Me [Q1; Q3]. АДНФГ – альдегиддинитрофенилгидразоны – маркеры раннего окислительного повреждения белков, КДНФГ – кетондинитрофенилгидразоны – маркеры позднего окислительного повреждения белков; uv – в ультрафиолетовом спектре, vs – в видимом спектре)

Выявленные изменения демонстрировали, что введение экзогенного L-аргинина в дозе 500 мг/кг при моделировании экспериментальной ГГЦ ассоциировано с невыраженным, но статистически значимым эффектом на баланс фракций эндогенного карнитина митохондрий гепатоцитов, что создает предпосылки для дальнейших исследований дозозависимости и системности обнаруженного эффекта [12, 13, 16].

Оценка показателей функции митохондрий позволила установить кратное повышение активности ЛДГ и СОД, что, вероятно, отражало компенсаторные реакции, связанные с развитием метаболического и окислительного стресса в условиях нагрузки метионином. При этом, уменьшение концентрации метаболитов NO в митохондриях указывало, возможно, на снижение активности генерации NO, принимающего участие в контроле активности ферментов цепи переноса электронов.

В соответствии с рисунком 3, прирост окислительно модифицированных белков, в первую очередь АДНФГ, как маркеров раннего повреждения, подтверждал развитие окислительного стресса в условиях исследуемой экспериментальной модели [21].

Введение экзогенного L-аргинина сопровождалось воспроизведением его ранее установленного антиоксидантного эффекта — снижение как показателя АДНФГ, так и КДНФГ. Также отмечалось увеличение активности СОД (в 1,6 раз; 13,8 [13,3; 23]; $p = 0,005$) по сравнению с группой, получавшей только метионин. Наряду с этим, в группе 3 установлено уменьшение концентрации лактата (в 2,17 раз; 8,8 [3,4; 12,4]; $p = 0,0015$) и увеличение содержания метаболитов NO (47,4 [41,6; 51,6]; в 1,72 раз, $p = 0,005$) митохондриальной фракции по сравнению с показателями группы 2, что позволяет предполагать протективный эффект L-аргинина в отношении митохондрий печени в условиях ГГЦ.

Выводы

Экзогенный L-аргинин в условиях метиониновой нагрузки оказывает протективные эффекты в отношении митохондрий печени: уменьшает содержание маркеров раннего и позднего окислительного повреждения белков, повышает активность СОД, способствует утилизации лактата и приросту метаболитов NO.

Выявленные изменения позволяют предположить наличие взаимосвязи L-аргинина и L-карнитина в механизмах регуляции метаболизма метионина и ГГЦ.

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке гранта Президента РФ МК-4805.2022.3.

Литература

1. D. Finkelstein, J. J. Martin. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. The journal of biological chemistry. 1986. 261(4): 1582-1587.
2. J. Perla-Kaján, T. Twardowski, H. Jakubowski. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. Amino Acids. 2007. 32(4): 561-572. — doi: 10.1007/s00726-006-0432-9.
3. Zinellu A., Zinellu E., Pau M.C., Fois A.G., Mellino S., Piras B., Scano V., Fois S.S., Mangoni A.A., Carru C., Pirina P. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Exp Med. 2023 Jul;23(3):751-758. doi: 10.1007/s10238-022-00833-0.
4. Kaplan P., Tatarikova Z., Sironova M.K., Racay P., Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. Int J Mol Sci. 2020. 18;21(20):7698. doi: 10.3390/ijms21207698.
5. Tripathi P. Molecular and biochemical aspects of Homocysteine in Cardiovascular Diseases. International Cardiovascular Forum Journal. 2016;6:13-17. DOI: 10.17987/icfj.v6i0.240
6. Tinelli C., Di Pino A., Ficulie E., Marcelli S., Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. Front Nutr. 2019. 24;6:49. doi: 10.3389/fnut.2019.00049.
7. Reinke S.N., Naz S., Chaleckis R., Gallart-Ayala H., Kolmert J., Kermani N.Z., Tiotiu A., Broadhurst D.I., Lundqvist A., Olsson H., Ström M., Wheelock A.M., Gómez C., Ericsson M., Sousa A.R., Riley J.H., Bates S., Scholfield J., Loza M., Baribaud F., Bakke P.S., Caruso M., Chanez P., Fowler S.J., Geiser T., Howarth P., Horváth I., Krug N., Montuschi P., Behndig A., Singer F., Musial J., Shaw D.E., Dahlén B., Hu S., Lasky-Su J., Sterk P.J., Chung K.F., Djukanovic R., Dahlén S.E., Adcock I.M., Wheelock C.E.; U-BIOPRED Study Group. Urinary metabolite of severe asthma evidences decreased carnitine metabolism independent of oral corticosteroid treatment in the U-BIOPRED study. Eur Respir J. 2022. 30;59(6):2101733. doi: 10.1183/13993003.01733-2021.
8. Novotna B., Abdel-Hamid M., Koblizek V., Svoboda M., Hejduk K., Rehacek V., Bis J., Salajka F. A pilot data analysis of a metabolomic HPLC-MS/MS study of patients with COPD. Adv Clin Exp Med. 2018. 27(4):531-539. doi: 10.17219/acem/68763
9. Sun X., Sharma S., Fratz S., et al. Disruption of endothelial cell mitochondrial bioenergetics in lambs with increased pulmonary blood flow // Antioxid Redox Signal. 2013. 18(14): 1739-1752. doi:10.1089/ars.2012.4806
10. Звягина В.И., Бельских Э.С., Урясьев О.М., и др. Влияние карнитина хлорида на митохондрии сердца крыс при моделировании гипергомоцистеинемии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. 13(1): 78–81. doi:10.14300/mnsc.2018.13022
11. Zvyagina V.I., Belskikh E.S. Comparative Assessment of the Functional Activity of Rat Epididymal Mitochondria in Oxidative Stress Induced by Hyperhomocysteinemia and L-NAME Administration. J Evol Biochem Phys. 2022. 58(2): 364-379.
12. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., et al. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men // J Nutr. 2005. 135(2): 212-217. doi:10.1093/jn/135.2.212
13. Lee S.J., Park S.H., Chung J.F., et al. Homocysteine-induced peripheral microcirculation dysfunction in zebrafish and its attenuation by L-arginine // Oncotarget. 2017. 8(35): 58264-58271. doi:10.18632/oncotarget.16811
14. Zvyagina V.I., Belskikh E.S. Carnitine Chloride Reduces the Severity of Experimental Hyperhomocysteinemia and Promotes Lactate Utilization by the Mitochondrial Fraction of the Rat Epididymis // Biochem. Moscow Suppl. Ser. B. 2021. 67(4): 338–346. doi:10.1134/S1990750821040119
15. Медведев Д.В., Звягина В.И., Фомина М.А. Способ моделирования тяжелой формы гипергомоцистеинемии у крыс // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. 22(4):42-46. doi: 10.17816/PAVLOVJ2014442-46
16. Звягина В.И., Шумаев К.Б., Бельских Э.С., Урясьев О.М., Ахмедова С.Р., Марьянова Ю.А., Шитикова А.М., Сучкова О.Н. Протективные эффекты L-аргинина на митохондрии эпидидимиса крыс при гипергомоцистеинемии, вызванной длительной метиониновой нагрузкой // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2022. 30(4): 457-470. doi: 10.17816/PAVLOVJ109410
17. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): учебное пособие / под ред. М.И. Прохоровой. - Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982. 327 с.
18. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова. — Текст (визуальный): непосредственный // Клинич. лаб. диагностика. 2005. 6, 15- 18.
19. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990. 36(2), 88-91.
20. Wan L., Hubbard R.W. Determination of free and total carnitine with a random-access chemistry analyzer // Clin Chem. 1998. 44(4): 810-816.
21. Фомина М.А. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота: монография / М.А. Фомина, Ю.В. Абаленихина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 192 с. — ISBN 978-5-9704-4372-9. — Текст (визуальный): непосредственный.



Когнитивные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких

А.В. Шаханов¹, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша
(e-mail: shakhanovav@gmail.com);

Б.И. Гурбанова¹, ординатор кафедры онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии
(e-mail: basti5gurbanova@gmail.com);

В.С. Бровкина¹, ординатор кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики (e-mail: 1vnikav1@gmail.com)

¹ ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Минздрава России (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026)

Актуальность: Одним из экстрапульмональных проявлений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются когнитивные расстройства.

Цель: Изучить роль ХОБЛ в формировании когнитивных нарушений и их особенностей на различных стадиях ХОБЛ.

Материалы и методы: в исследование включено 40 человек, разделённых на две группы: 21 пациент с ХОБЛ и 19 условно здоровых добровольцев. Всем исследуемым выполнены: общеклиническое обследование, спирометрия, оценочный тест САТ и оценка когнитивных функций с помощью МоСА-теста, MMSE- теста, пробы Шульте.

Результаты: у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение когнитивных функций по данным МоСА-теста ($p = 0,004$). Наибольший вклад в снижение когнитивных функций у пациентов с ХОБЛ вносят нарушение зрительно-конструктивных / исполнительных навыков ($p = 0,011$), изменение памяти ($p = 0,016$), нарушение абстракции ($p = 0,022$) и нарушения внимания ($p = 0,061$). Установлено, что у больных ХОБЛ общий балл МоСА-теста и MMSE-теста коррелирует с индексом курения ($r = -0,568$, $p = 0,001$ и $r = -0,612$, $p = 0,001$, соответственно). У пациентов ХОБЛ группы D отмечаются более низкие показатели когнитивной функции, по сравнению с группой В ($p = 0,161$).

Заключение: у больных ХОБЛ отмечается выраженное снижение когнитивных функций. Чаще отмечаются снижение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, абстракция, а также внимание.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), МоСА-тест, MMSE- тест, когнитивные нарушения.

Cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V. Shakhonov¹, MD, PhD, Associate Professor of the Faculty Therapy Department named after Professor V.Ya. Garmash (e-mail: shakhanovav@gmail.com);

B.I. Gurbanova¹, Ordinator of the Oncology Department (e-mail: basti5gurbanova@gmail.com);

V.S. Brovkina¹, Ordinator of the Polyclinic Therapy Department (e-mail: 1vnikav1@gmail.com).

¹Ryazan State Medical University (9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, Russia, 390026)

Actuality: Cognitive impairment is one of the extrapulmonary disorders that is in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Aim: To study the role of chronic obstructive pulmonary disease in the course of cognitive processes and their value at various stages of COPD.

Materials and methods: the study included 40 people, divided into two groups: 21 patients with COPD and 19 healthy volunteers. All patients have general clinical assessment, spirometry, CAT, and cognitive assessment tests using the MoCA test, MMSE test, and Schulte test accordingly.



Results: patients with COPD showed a decrease in cognitive function according to the MoCA test ($p = 0,004$). The greatest contribution to the decline in cognitive functions in patients with COPD is made by disturbances in visual-constructive/executive functions ($p = 0,011$), memory changes ($p = 0,016$), impaired abstraction ($p = 0,022$) and impaired attention ($p = 0,061$). It was found that in patients with COPD, the total score of the MoCA test and the MMSE test correlates with the smoking index ($r = -0,568$, $p = 0,001$ and $r = -0,612$, $p = 0,001$, respectively). Patients with COPD group D have lower levels of cognitive function compared to compound B ($p = 0,161$).

Conclusion: in patients with COPD there are decline in cognitive function. Most commonly, there is a decrease in visual-constructive and executive abilities, abstraction, and attention.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), MoCA test, MMSE test, cognitive impairment.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. Известно, что ХОБЛ — это системное заболевание с множеством экстрапульмональных проявлений, одним из которых являются нарушения когнитивных функций. Под когнитивными функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации, ее обработка и анализ, запоминание и хранение информации, обмен информацией, построение и осуществление программы действий. Известно, что снижение когнитивных функций значительно ухудшает качество жизни людей.

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2023 году на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». В проспективное исследование случай-контроль включено 40 человек. Основная группа — больные с ХОБЛ в количестве 21 человек, средний возраст 67 [62; 71] лет, госпитализированные в пульмонологическое отделение ГБУ РО «Областная клиническая больница» (г. Рязань). Контрольная группа — 19 условно здоровых добровольцев, средний возраст 58 [53; 62] лет. Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям включения: подписанное доброволь-

ное информированное согласие на участие в исследовании; способность понимать процедуры исследования, а также адекватно сотрудничать с исследователем; возраст старше 40 лет; диагноз «Хроническая обструктивная болезнь лёгких», верифицированный согласно российским клиническим рекомендациям. В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе сведения о наличии органического поражения головного мозга и психических расстройствах, в том числе зависимость от психоактивных веществ или алкоголя. Всем пациентам было выполнено общеклиническое обследование, спирометрия для определения степени тяжести ограничения скорости воздушного потока. Для оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ был использован оценочный тест САТ (COPD Assessment Test), шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council). Всем пациентам выполнена оценка когнитивной функции с использованием краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и пробы Шульте.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием ПО Microsoft Excel 2019, Jamovi 2.3.21 и DoctorStat 1.9. Оценка распределения признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, при рассчитанном значении $p > 0,05$ распределение признавалось отличающимся от нормального. Описание количественных признаков дано в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, а Q25 и Q75 — значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использован критерий Манна-Уитни. Оценка взаимосвязи признаков между собой приведена с использованием коэффициента корреляции r Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Среди пациентов основной группы у 38,1 % отмечалась 2 степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD (ОФВ₁ 50–80 % от должного), у 33,3 % — 3 степень (ОФВ₁ 30–50 % от должного)

и у 28,6 % — 4 степень ($ОФВ_1 < 30$ % от должного). Пациентов с выявленной 1 степенью обструкции в исследовании не выявлено. По существующей в настоящее время классификации ХОБЛ 42,86 % исследуемых пациентов относились к группе В (низкий риск, много симптомов), 57,14 % — к группе D (высокий риск, много симптомов). Полученные результаты представлены в таблице 1. По сравнению с контрольной группой, больные ХОБЛ достоверно отличались по статусу курения, имея более высокий индекс пачка-лет. Кроме этого, у больных ХОБЛ отмечались более высокие показатели САТ теста (26 баллов против 4 в контрольной группе), что очевидно обусловлено наличием заболевания.

Наличие ХОБЛ связано с наличием когнитивных нарушений у пациента, определяемых по шкале MMSE ($p = 0,002$), и Монреальской шкале ($p = 0,002$), но не связано с наличием когнитивных нарушений, выявляемых пробой Шульте ($p = 0,01$). По шкале MMSE среди пациентов с ХОБЛ когнитивные нарушения встречаются у 81 % пациентов, при этом в контрольной группе только у 26 % людей. По Монреальской шкале среди пациентов

с ХОБЛ когнитивные нарушения встречаются у 76 %, при этом в контрольной группе только у 26 % людей.

Установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по Монреальской шкале ($p = 0,002$). Установлено, что у пациентов с ХОБЛ отмечается меньший балл по категории зрительно-конструктивных и исполнительных навыков по сравнению с контрольной группой, отмечается снижение внимания и способности к абстракции по данным МоСА-теста (табл. 1).

Также установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE ($p < 0,001$). Так среди пациентов ХОБЛ отмечается более высокая частота когнитивных нарушений, оцениваемых как умеренные нарушения и лёгкая деменция. (табл. 2).

Установлено, что ХОБЛ влияет на степень выраженности когнитивных нарушений по Монреальской шкале ($p < 0,001$).

Анализируя возможное влияние наиболее распространенных сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ХСН, ИБС, сахарный диабет 2 типа) на выраженность когнитивных нарушений у больных ХОБЛ по шкалам

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель	ХОБЛ (n = 21)	Контроль (n = 19)	p
Возраст	67 [62; 71]	58 [53; 62]	-
Пол	М 86 % (18) Ж 14 % (3)	М 84 % (16) Ж 16 % (3)	-
Частота обострений (в год)	2 [1; 2]	-	-
Стаж курения (лет)	50 [45; 50]	12 [0; 30]	0,009
Индекс пачка-лет	50 [45; 56,3]	15 [0; 40]	<0,001
САТ (баллов)	27 [20; 30]	4 [0; 8,75]	<0,001
Показатели МоСА-теста в баллах:			
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	0 [0; 2]	2 [0; 4,5]	0,011
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,884
Внимание	5 [4; 5]	5,5 [5; 6]	0,061
Речь	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,174
Абстракция	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,022
Отсроченное воспроизведение	2 [1; 2]	3 [2,25; 4]	0,812
Ориентация	6 [6; 6]	6 [6; 6]	1,000
Общая сумма баллов	19 [19; 22]	23 [21,3; 24]	0,004

Таблица 2. Структура когнитивных нарушений по шкале MMSE
The structure of cognitive impairment on the MMSE scale

	Нет нарушений (29–30)	Легкие когнитивные нарушения (28)	Умеренные когнитивные нарушения (25–27)	Легкая деменция (20–24)	Умеренная деменция (10–19)	Тяжелая деменция (< 10)
ХОБЛ	19 %	0 %	62 %	19 %	0 %	0 %
Контроль	74 %	16 %	5 %	5 %	0 %	0 %

MMSE и MoCA, установлено отсутствие значимой связи в имеющейся выборке пациентов, что может быть обусловлено небольшими объёмами выборки.

Анализируя применяемую терапию пациентам ХОБЛ установлено отсутствие влияния ингаляционных лекарственных средств на степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE и MoCA.

Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MMSE-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, тесно взаимосвязана с индексом курения табака (пачка / лет) и показателями спирометрии. Установлено, что нарастание симптомов ХОБЛ, выражающееся в ухудшении показателей спирометрии, сопровождается достоверным снижением когнитивной функции. Так же установлено, что нарастание индекса курения сопровождается снижением когнитивной функции, определяемой по шкалам MMSE и MoCA (табл. 3). Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MoCA-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, тесно взаимосвязана с индексом пачка / лет и показателями спирометрии. Установлено, что нарастание симптомов ХОБЛ, выражающееся в ухудшении

показателей спирометрии, сопровождается достоверным снижением когнитивной функции.

Анализируя взаимосвязь исследуемых показателей между собой, установлено, что общая сумма баллов по MMSE-тесту и MoCA-тесту, характеризующая снижение когнитивных функций у больных ХОБЛ, не взаимосвязана с показателями общего анализа крови, за исключением нейтрофилов (табл. 3).

При оценке влияния клинического течения хронической обструктивной болезни лёгких на показатели когнитивной функции в MoCA-тесте больные были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести ограничения воздушного потока и классификации клинических групп пациентов. Установлено, что у более тяжёлых больных, имеющих выраженные симптомы дыхательных нарушений (группа D) отмечаются более низкие показатели когнитивной функции, в большей степени за счет нарушения памяти и ориентации. Анализируя влияние показателей спирометрии на когнитивную функцию установлено, что увеличение степени тяжести ограничения скорости воздушного потока сопровождается снижением общей суммы баллов, при этом страдают зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, внимание и способность к отсроченному воспроизведению (табл. 4).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей
The results of the correlation analysis of the studied indicators

Пара показателей	MMSE		MoCA	
	г по Спирмену	ρ	г по Спирмену	ρ
Индекс пачка/лет	-0,612	<0,001	-0,568	<0,001
Показатели спирометрии				
ФЖЕЛ	0,357	0,030	0,451	0,005
ОФВ ₁	0,523	<0,001	0,580	<0,001
индекс Тиффно	0,581	<0,001	0,452	0,005
МОС ₂₅	0,626	<0,001	0,516	0,001
МОС ₅₀	0,606	<0,001	0,436	0,007
МОС ₇₅	0,639	<0,001	0,51	0,001
Результаты общего анализа крови				
Тромбоциты	-0,255	0,112	-0,196	0,126
Эритроциты	-0,032	0,846	0,181	0,264
Гемоглобин	0,120	0,467	0,253	0,120
Лейкоциты	0,043	0,794	-0,066	0,687
Лимфоциты	0,098	0,549	0,137	0,399
Нейтрофилы	0,320	0,044	-0,313	0,049
Эозинофилы	0,234	0,147	0,244	0,129

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; МОС — Максимальная объемная скорость выдоха — объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 25, 50 или 75 % ФЖЕЛ.

Таблица 4. Показатели MoCA-теста в зависимости от течения ХОБЛ
The indicators of the MoCA test depend on the course of COPD

Показатель	Группа больных по GOLD		ρ	Степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD			ρ
	B	D		2	3	4	
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	2 [2; 5]	3 [3; 4]	0,181	2,5 [2; 5]	2 [2; 3]	3 [2,25; 3,75]	0,582
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,810	3 [3; 3]	3 [2,5; 3]	3 [3; 3]	0,720
Внимание	5 [5; 5]	5 [3; 5]	0,712	5 [4; 5]	5 [5; 5,5]	4,5 [4; 5,75]	0,621
Речь	3 [2; 3]	1 [0; 2]	0,284	3 [3; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2,75]	0,013
Абстракция	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0,949	2 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 1,75]	0,614
Отсроченное воспроизведение	2 [2; 2]	3 [1; 4]	0,810	2 [2; 2,25]	2 [1,5; 2,5]	1 [0; 2]	0,367
Ориентация	2 [2; 2]	5 [5; 6]	<0,001	6 [6; 6]	6 [6; 6]	6 [6; 6]	1,000
Общая сумма баллов	22 [19; 21]	19 [18; 20]	0,161	20,5 [18,8; 23,3]	19 [19; 19]	20 [18,5; 21,5]	0,510

Обсуждение

Актуальность определения связи ХОБЛ с развитием когнитивных нарушений остается несомненной. В последние годы появляется всё больше работ, изучающих данную проблему. Для оценки когнитивной функции преимущественно используются стандартизированные инструменты, такие как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-MentalStateExamination, MMSE). При этом ряд работ указывает на преимущества MoCA-теста в диагностике ранних когнитивных нарушений у больных ХОБЛ по сравнению с MMSE [2, 3]. Когнитивные нарушения при ХОБЛ возникают довольно рано и нарастают при прогрессировании вентиляционных нарушений. Основным фактором развития когнитивных нарушений при ХОБЛ являются гипоксемия, гиперкапния и снижение легочной функции. Наличие когнитивных и аффективных расстройств значительно ухудшает общее самочувствие и качество жизни пациентов, негативно влияет на приверженность терапии, выполнение врачебных назначений и длительность госпитализации, приводит к уменьшению продолжительности жизни и поэтому требует отдельного внимания и специфических терапевтических подходов. Вопрос о доле пациентов ХОБЛ, страдающих когнитивными нарушениями, до сих пор остается открытым, однако во многих работах отмечается наличие явной связи между снижением когнитивных функций и ХОБЛ, при этом большинством исследователей отмечается особая роль гипоксии в формировании экстрапульмональных нарушений при ХОБЛ [4, 5].

Так в исследовании Бадартдиновой А.Ф. и Садыковой Э.Р. в 2018 году было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается наличие таких расстройств, как концентрации внимания по шкале MMSE [6]. В работе Бабкиной В.П. и Племенной Е.Ю. у больных ХОБЛ III ст. выявлены расстройства внимания, концентрации, ослабление памяти, соответствующие предметным нарушениям когнитивных функций [7]. В нашей работе у пациентов с ХОБЛ по шкале MMSE и Монреальской шкале были выражены нарушения зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, а также внимания и способности к отсроченному воспроизведению. В работе Хатипова С.Р. и Кочегарова А.А. в 2015 году отмечалось влияние гипертонической болезни у больных ХОБЛ на когнитивные расстройства [8]. При обращении к нашему исследованию по шкале MMSE было выявлено отсутствие влияния гипертонической болезни у больных с ХОБЛ на когнитивные расстройства ($p = 0,965$). В работе, опубликованной в журнале Chest в 2012 году, Villeneuve S. отмечает, что доля больных ХОБЛ, страдающих когнитивными расстройствами, была в 3 раза выше, чем в контрольной группе, составляя 36 % [9]. В нашем исследовании наблюдается аналогичная тенденция по шкале MoCA и MMSE, что говорит о значительном влиянии гипоксии на развитие когнитивных расстройств.

Наряду с оценкой общей связи развития когнитивных нарушений с возникновением ХОБЛ, особо важное внимание занимает изучение патогенетических механизмов и клинических маркеров, ассоциированных с нарушением ментального статуса. В нашей работе установлено влияние общего клинического анализа, а именно нейтрофилов,

отражающихся в увеличении баллов за САТ-тест, ухудшении показателей спирометрии на уровень когнитивных функций.

Среди возможных механизмов нарушения когнитивной функции гипоксия большинством исследователей ставится на первое место, однако существуют и иные механизмы, такие как хроническая гиперкапния, курение и генетическая предрасположенность [10–12]. Возможная связь тяжести течения заболевания с выраженностью когнитивных нарушений также находит отражение в литературе [13, 14].

Таким образом, когнитивные нарушения широко распространены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и могут оказывать влияние на клинические исходы заболевания [15]. Это указывает на необходимость внедрения программ скрининга пациентов с ХОБЛ на когнитивные нарушения, при этом для данных целей может использоваться MoSA-тест. Больным ХОБЛ, учитывая влияние гипоксии на функции головного мозга, для предупреждения развития когнитивных нарушений может быть рекомендовано проведение легочной реабилитации и длительной кислородотерапии, которая может быть рекомендована уже при незначительном снижении сатурации кислорода в крови [11, 14].

Заключение

У больных ХОБЛ отмечается выраженное снижение когнитивных функций. При этом прогрессирование заболевания, увеличение выраженности бронхальной обструкции и нарастание симптомов сопровождается прогрессирующим снижением когнитивных функций. По сравнению со здоровыми, больные ХОБЛ имеют снижение зрительно-конструктивных и исполнительных навыков, абстракции, а также внимания.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. – 2023.
2. Dag E., Bulcun E., Turkel Y., et al. Factors Influencing Cognitive Function in Subjects With COPD // *Respir. Care*. 2016. Vol. 61, № 8. P. 1044–1050. doi:10.4187/respcare.04403
3. Villeneuve S., Pepin V., Rahayel S., et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. // *Chest*. 2012. Vol. 142, № 6. P. 1516–1523.
4. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2008. № 2. С. 140–146.
5. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., и др. Исследование окислительного стресса и функций митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью легких // *Наука молодых - Eruditio juvenium*. 2018. Т. 6, № 2. С. 203–210. doi:10.23888/НМЖ20182203-210
6. Бадартдинова А.Ф., Садыкова Э.Р. Оценка когнитивных функций и качества жизни больных с ХОБЛ // *Международный студенческий научный вестник*. – 2018. – № 5.
7. Бабкина В.П., Племенова Е.Ю. НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ // *Современные проблемы науки и образования*. 2009. № 4. С. 46-47
8. Хатипов С.Р., Кочегаров А.А. Когнитивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей гипертонической болезнью в условиях гипоксии // *Студенческий научный форум* – 2015 url: <https://scienceforum.ru/2015/article/2015008656>
9. Villeneuve S., Pepin V., Rahayel S., et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study. // *Chest*. 2012. Vol. 142, № 6. P. 1516–1523.
10. Samareh Fekri M., Hashemi-Bajgani S-M., Naghibzadeh-Tahami A., et al. Cognitive Impairment among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared to Normal Individuals. // *Tanaffos*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 34–39.
11. Thakur N., Blanc P.D., Julian L.J., et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2010. Vol. 5. P. 263–269. doi:10.2147/COPD.S10684
12. Wen X.-H., Li Y., Han D., et al. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O2 in patients with COPD // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, № 4. P. e9599. doi:10.1097/MD.0000000000009599
13. Torres-Sánchez I., Rodríguez-Alzuetta E., Cabrera-Martos I., et al. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. // *J. Bras. Pneumol*. 2015. Vol. 41, № 2. P. 182–190. doi:10.1590/S1806-37132015000004424
14. Roncero C., Campuzano A., Quintano J., et al. Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2016. Vol. 11, № 1. P. 543–551. doi:10.2147/COPD.S100850
15. Crişan A.F., Oancea C., Timar B., et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 7. P. e102468. doi:10.1371/journal.pone.0102468

<http://logospress.ru/zvrach>

ISSN: 2077-8392