

Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

Т.В. Прокофьева , <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>, prokofeva-73@inbox.ru

О.С. Полунина, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>, admed@yandex.ru

Е.А. Полунина, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>, gilti2@yandex.ru

И.В. Севостьянова, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>, irina-nurzhanova@yandex.ru

П.Н. Воронина, <https://orcid.org/0000-0002-1684-9530>, voroninaluda74@mail.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Введение. Часто встречающаяся коморбидность хронической обструктивной болезни легких и инфаркта миокарда обусловлена общностью ряда этиопатогенетических звеньев и развитием синдрома эндогенной интоксикации. Убедительными маркерами синдрома эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы, включающие в себя вещества средней и низкой молекулярной массы и олигопептиды.

Цель. Изучить уровни веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследовано 225 больных инфарктом миокарда. У 195 человек инфаркт развился на фоне ХОБЛ, у 130 – без ХОБЛ. Группу сравнения составили 110 соматически здоровых лиц. Вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСИНММ) и олигопептиды (ОП) определялись методом прямой спектрометрии (по Малаховой М.Я., 1995 г.) в плазме, эритроцитах и моче. На основе данных показателей рассчитывались индексы эндогенной интоксикации и коэффициент интоксикации. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0.

Результаты. В плазме и эритроцитах крови уровни молекул средней массы в обеих обследуемых группах были статистически значимо выше по сравнению с контролем. Наиболее высокие уровни выявлялись у коморбидных больных. В группе больных инфарктом миокарда без ХОБЛ 60% обследованных имели I фазу эндогенной интоксикации. Среди коморбидных больных инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ превалировала III фаза интоксикации – 62,6%.

Выводы. Молекулы средней массы показали себя как информативные показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ. Это открывает перспективы использования данных показателей при разработке оценочных шкал и при создании прогностических алгоритмов у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

Ключевые слова: коморбидность, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, вещества средней и низкой молекулярной массы, олигопептиды

Для цитирования: Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет.* 2022;16(17):106–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against a background of chronic obstructive pulmonary disease

Tatiana V. Prokofieva , <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>, prokofeva-73@inbox.ru

Olga S. Polunina, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>, admed@yandex.ru

Ekaterina A. Polunina, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>, gilti2@yandex.ru

Irina V. Sevostyanova, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>, irina-nurzhanova@yandex.ru

Polina N. Voronina, <https://orcid.org/0000-0002-1684-9530>, voroninaluda74@mail.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Introduction. Frequent comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction is due to the commonality of a number of etiopathogenetic links and the development of endogenous intoxication syndrome. The convincing markers of endogenous intoxication syndrome are medium and low molecular weight molecules including medium and low molecular weight substances and oligopeptides.

Aim. To study the levels of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. 225 patients with myocardial infarction were examined. In 195 patients the infarction developed against the background of COPD, in 130 patients – without COPD. The comparison group consisted of 110 somatically healthy individuals. Substances of medium and low molecular weight (MLMWS) and oligopeptides (OP) were determined by direct spectrometry (according to M.Y. Malakhova, 1995) in plasma, erythrocytes and urine. Endogenous intoxication indices and intoxication coefficient were calculated on the basis of these indices. Statistical processing of the data was performed using SPSS 26.0 software package.

Results. In blood plasma and erythrocytes, the levels of average molecules in both studied groups were statistically significantly higher compared to controls. The highest levels were detected in comorbid patients. In the group of patients with myocardial infarction without chronic obstructive pulmonary disease 60% of the examined patients had phase I endogenous intoxication. Phase III intoxication prevailed among comorbid patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease – 62,6%.

Conclusions. Molecules of average mass have proven to be informative indices of endogenous intoxication syndrome in patients with myocardial infarction accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. This opens the prospect of using these indices in the development of assessment scales and the creation of prognostic algorithms in patients with cardiorespiratory comorbidity.

Keywords: comorbidity, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, endogenous intoxication, medium and low molecular weight substances, oligopeptides

For citation: Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N. Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(17):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность – актуальная междисциплинарная проблема последних десятилетий [1, 2]. Одной из предпосылок является увеличение продолжительности жизни во всем мире с увеличением удельного веса лиц старших возрастных групп. Ведь известно, что количество сосуществующих у одного больного заболеваний напрямую связано с возрастом пациента [3, 4]. Пристальному вниманию к коморбидности способствует и развитие высокоточных диагностических методов, углубляющих наши знания о патогенетической основе и взаимовлиянии различных нозологических форм. Кроме того, все расширяющийся арсенал лекарственных средств требует учета сосуществующих у пациента заболеваний, что также делает коморбидного больного объектом пристального внимания клиницистов и исследователей.

Часто встречающимся сочетанием является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и различные формы ишемической болезни сердца, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [5–9]. Тесное переплетение этих двух жизненно опасных форм обусловлено общностью ряда предрасполагающих факторов – мужской пол, курение, а также единство ряда патогенетических звеньев [10, 11]. В основе обоих заболеваний лежат системное воспаление, активация перекисного окисления белков и липидов, дисбаланс продукции и элиминации эндотоксинов. Эти процессы составляют суть синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [12, 13]. Этиопатогенетическое многообразие и многокомпонентность СЭИ требуют использования диагностических методов, позволяющих одновременно

определять большое количество токсичных продуктов в биологическом материале [14]. Общеизвестными маркерами эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы (МСМ) [15–18]. Это гетерогенная группа биологически активных веществ с молекулярной массой менее 5 000 дальтон. Повышение уровня МСМ происходит при нарастании катаболизма белка, при ухудшении функционирования детоксицирующих систем организма либо при сочетании этих процессов. Изучение пула МСМ позволило выделить в нем 2 группы веществ: вещества со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). К 1-й группе относятся небелковые соединения: мочевины, креатинин, органические кислоты, жирные кислоты, продукты свободнорадикального окисления, токсические метаболиты (спирты, карбоновые кислоты), некоторые витамины, токсичные компоненты кишечного содержимого, промежуточные метаболиты (кетоны, альдегиды, аммиак). Во 2-ю группу входят вещества белковой природы: гликопептиды, нуклеопептиды, гормоны, олигосахариды, медиаторы иммунного ответа и др. В общей сложности насчитывается порядка 200 соединений нормального и аномального метаболизма, относящихся к группе ВСиНММ и ОП [19].

Являясь изначально маркерами эндотоксикоза, ВСиНММ и ОП в дальнейшем сами становятся вторичными токсинами, направляя течение патологического процесса по неблагоприятному пути и оказывая негативное влияние на жизнедеятельность всех систем организма [20].

Спектр действия ВСиНММ и ОП широк. Они подавляют активность ферментов рецепторов, угнетают биосин-

тез белка, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают трансмембранный поток ионов, оказывают нейро- и эмбриотоксическое действие, влияют на гемопоэз, фагоцитоз, ухудшают микрогемодинамику и вызывают иммуносупрессию.

Есть данные, что уровень ВСиНММ и ОП повышается при асептическом воспалении, когда, вследствие нарушения целостности клеточных мембран, происходит выход белка из цитозоля в экстрацеллюлярное пространство и сосудистое русло. Активация процессов перекисного окисления, убедительно присутствующая при ХОБЛ, тоже сопровождается деградацией белков, липидов и накоплением их токсических фрагментов, относящихся к ВСиНММ и ОП. Поскольку при ИМ имеет место гибель кардиомиоцитов с развитием асептического воспаления, а для ХОБЛ характерно хроническое персистирующее воспаление системного характера, существуют патогенетические предпосылки для увеличения ВСиНММ и ОП в обследуемых группах. Нам представлялось интересным оценить и сопоставить уровень ВСиНММ и ОП у больных ИМ, ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ. Аналогичных работ в доступной нам литературе не встретилось.

Цель исследования – изучить уровни ВСиНММ у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 225 больных с диагнозом ИМ, получавших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в 2016–2019 гг. Больные с ИМ были распределены на 2 группы:

- 130 человек с ИМ без ХОБЛ,
- 195 с ИМ на фоне ранее документированной ХОБЛ стабильного течения.

Диагностика и лечение больных с ИМ осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями [21, 22, 23]. Все пациенты имели ИМ I типа, поступили в первые 2 ч от момента начала заболевания и подверглись коронарографическому обследованию.

У всех больных ИМ на фоне ХОБЛ диагноз легочной патологии был документально подтвержден ранее, в соответствии с клиническими рекомендациями «GOLD» 2019 г. пересмотра¹. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ были отмечены средняя и тяжелая степени тяжести легочного процесса. Время от момента постановки диагноза ХОБЛ составило 6 (4; 8) лет, стаж курения составил 35 (30; 40) лет. На момент исследования доля курящих лиц составила 88,2%, в анамнезе курение отмечалось в 100%. Индекс курения составил 18,85 (16; 22,7) пачек в год.

Возраст больных ИМ без ХОБЛ составил $59,21 \pm 7,12$ года, больных ИМ на фоне ХОБЛ – $55,88 \pm 8,57$ года. Среди больных ИМ без ХОБЛ соотношение мужчин и женщин было 89 : 41, среди больных ИМ на фоне ХОБЛ – 189 : 6.

В исследование не включались лица старше 65 лет, имеющие хронические заболевания, способные повлиять на уровни изучаемых показателей.

Группу контроля составили 110 соматически здоровых лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам с обследуемыми больными.

Данная работа представляет собой наблюдательное кросс-секционное исследование, проведение его было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень ВСиНММ и ОП определяли по методу Малаховой М.Я. (1995 г.) методом прямой спектрометрии на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS («Varian», Австралия) при длинах волн 254 и 280 нм (238–310). Расчет ВСиНММ производился путем интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой экстинкций в области 238–300 нм для каждой пробы. Уровни ВСиНММ и ОП определялись в плазме, эритроцитах и моче. Также определялась величина катаболического пула (КП), являющаяся суммой экстинкций в диапазоне длин волн 238–285, и процент КП (%КП), представляющий собой отношение величины КП к общему количеству ВСиНММ в плазме крови:

$$\%КП = \frac{КП}{ВСиНММ_{пл}}$$

На основе полученных показателей рассчитывались коэффициент интоксикации (КИ) и индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ), индексы интоксикации плазмы (ИИпл) и эритроцитов (ИИэр):

$$КИ = \frac{ИИпл + ИИэр}{ИИпл \times ИИэр}$$

$$ИИпл = ВСиНММ_{пл} \times ОП_{пл}$$

$$ИИэр = ВСиНММ_{эр} \times ОП_{эр}$$

$$ИЭИ = ИИпл + ИИэр$$

Итоговой характеристикой являлась степень эндогенной интоксикации, определяемая на основе распределения ВСиНММ в плазме и эритроцитах.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении для описания показателей использовались среднее и стандартное отклонение (M, SD), при распределении, отличном от нормального, – медиана, 25-й и 75-й процентиля (Me, Q₁, Q₃). Для выявления статистической значимости в 3 исследуемых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони с последующими попарными апостериорными сравнениями групп между собой. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался χ^2 Пирсона.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019; URL: <https://goldcopd.org/pocketguidereferences>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ВСиНММ плазмы в группе контроля составил 9,32 (7,49; 11,66) усл. ед. (рис. 1).

У больных ИМ без ХОБЛ отмечалось незначительное повышение данного показателя – 9,86 (7,5; 19,88) усл. ед., что было сопоставимо с показателями в группе контроля ($p = 0,001$). Наиболее высокие значения ВСиНММ регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ. Уровень ВСиНММ здесь составил 25,26 (21,54; 33,71) усл. ед., что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП плазмы в группе контроля составил 0,41 (0,27; 0,62) г/л (рис. 2).

У больных ИМ отмечалось повышение уровней ОП – до 0,52 (0,37; 0,58) г/л у пациентов с ИМ без ХОБЛ и 0,96 (0,91; 1,07) г/л у больных с ИМ на фоне ХОБЛ. В обоих случаях это было статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с группой контроля. Примечательно, что уровень ОП плазмы у больных ИМ на фоне ХОБЛ более чем в два раза превышал соответствующий показатель в группе контроля.

Изменения ВСиНММ и ОП в эритроцитах были аналогичны изменениям ВСиНММ в плазме (рис. 3).

Уровень ВСиНММ эритроцитов в группе контроля составил 17,35 (15,32; 28,32) усл. ед., у больных ИМ без ХОБЛ – 23,88 (18,13; 26,74) усл. ед., что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше значений в группе контроля. Наиболее высокий уровень ВСиНММ эритроцитов регистрировался у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 28,88 (26,24; 37,88) усл. ед. Здесь он был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП эритроцитов в группе контроля составил 0,71 (0,51; 0,82) г/л (рис. 4).

У больных ИМ без ХОБЛ уровень ОП эритроцитов составил 0,73 [0,52; 0,83] г/л, что статистически значимо ($p = 0,004$) превышало значения данного показателя в группе контроля. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ уровень ОП эритроцитов составил 0,99 (0,84; 1,66) г/л, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше значений соответствующего показателя как в группе контроля, так и у больных ИМ без ХОБЛ.

Известно, что с нарастанием интоксикации количество ВСиНММ и ОП, выделяемых с мочой, уменьшается. Нами были сопоставлены уровни ВСиНММ и ОП мочи в обследуемых группах.

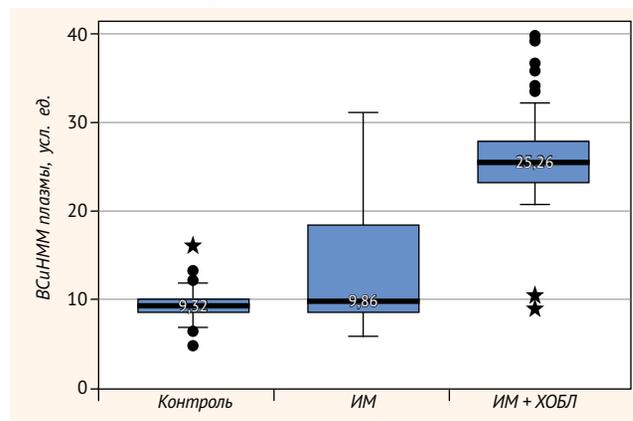
У больных ИМ без ХОБЛ уровень ВСиНММ мочи составил 34,22 (30,15; 37,93) усл. ед., что было сопоставимо ($p = 0,23$) со значениями в группе контроля – 34,7 (30,15; 39,51) усл. ед. (рис. 5).

Самый низкий уровень ВСиНММ мочи определялся в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ. Он составил 26,82 (22,72; 29,84) усл. ед. Это было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с группой контроля и больными ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП мочи у больных ИМ без ХОБЛ составил 5,41 (4,88; 6,42) г/л, что было сопоставимо ($p = 0,17$)

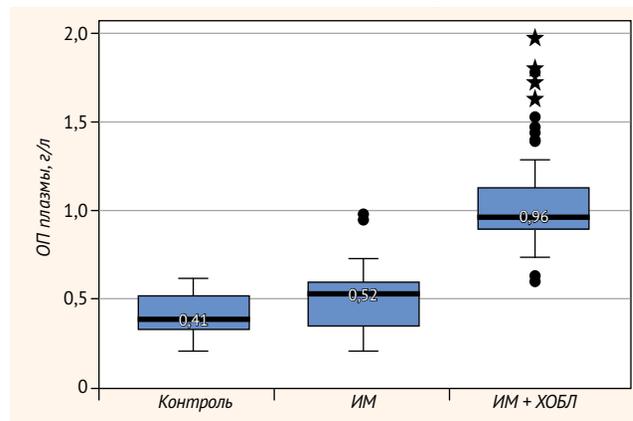
● **Рисунок 1.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы плазмы (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

● **Figure 1.** Levels of medium and low molecular weight plasma substances (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



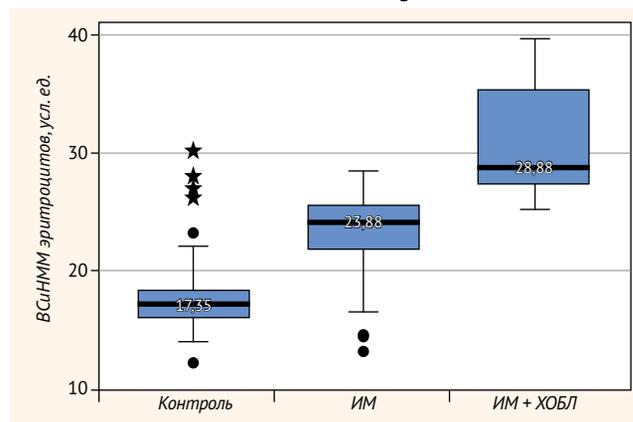
● **Рисунок 2.** Уровень олигопептидов плазмы (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

● **Figure 2.** Plasma oligopeptide levels (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



● **Рисунок 3.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы эритроцитов (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

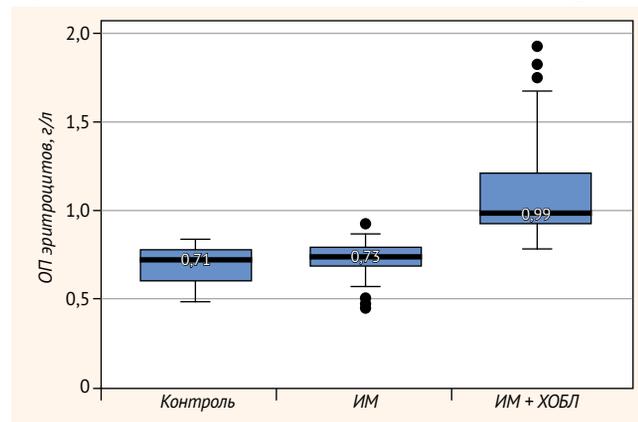
● **Figure 3.** Levels of medium and low molecular weight substances in erythrocytes (conditional units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



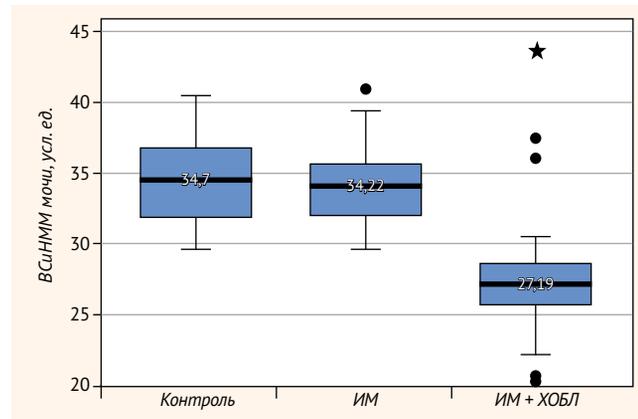
с группой контроля – 5,44 (4,93; 6,5) г/л (рис. 6). Лишь у больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечалось существенное снижение уровня ОП в моче до 4,18 (3,42; 4,84) г/л, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже значений как в группе контроля, так и у больных ИМ без ХОБЛ.

В дальнейшем нами рассчитывался КП и % КП. На спектрограмме в диапазоне волн 238–242 нм регистрируются продукты катаболического происхождения. Поскольку в норме их количество незначительно, то обычно на длинах волн 238–242 нм спектрограмма сопряжена с осью абсцисс, т. е. имеет нулевые значения экстинкций. Начиная с длины волны 246 нм, спектро-

● **Рисунок 4.** Уровень олигопептидов эритроцитов (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ
● **Figure 4.** Erythrocyte oligopeptide levels (conditional units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



● **Рисунок 5.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы мочи (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ
● **Figure 5.** Levels of medium- and low-molecular-weight urinary substances (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



● **Таблица 1.** Уровень катаболического пула плазмы в обследованных группах
● **Table 1.** Level of catabolic plasma pool in the examined groups

| | Контроль (n = 110) | Больные ИМ без ХОБЛ (n = 130) | Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 195) |
|------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|
| Катаболический пул | 1,48 (1,13; 1,94) | 2,52 (1,46; 2,99), $p_1 < 0,001$ | 4,83 (4,21; 5,77), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ |
| % катаболического пула | 15,77 (10,72; 22,68) | 22,42 (11,77; 34,43), $p_1 < 0,001$ | 18,77 (15,28; 24,01), $p_1 < 0,001, p_2 = 0,007$ |

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль); p_2 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с инфарктом миокарда без ХОБЛ.

грамма имеет равномерно восходящие экстинкции с максимумом на длине волны 282 нм. При накоплении в организме эндогенных токсинов увеличиваются экстинкции при длинах волн 238–242 нм. Сумма экстинкций в диапазоне длин волн 238–285 нм характеризует наличие эндогенной интоксикации и именуется катаболическим пулом.

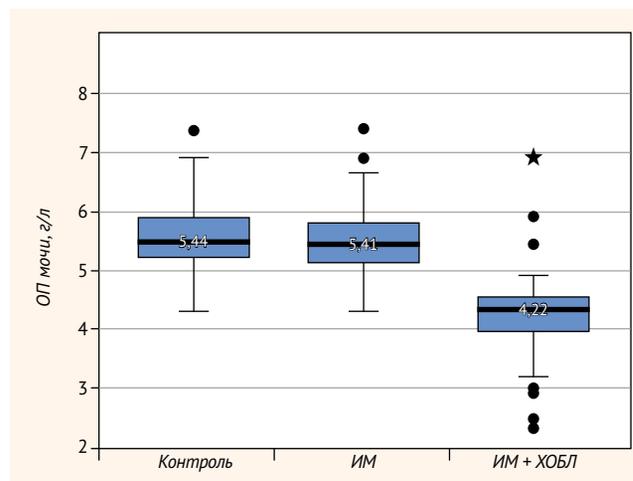
Полученные данные представлены в *табл. 1*.

У больных ИМ без ХОБЛ КП составил 2,52 (1,46; 2,99), что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля – 1,48 (1,13; 1,94). Наиболее высоким КП был у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 4,83 (4,21; 5,77). Это было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Процент КП представляет собой отношение КП к общему количеству ВСиНММ в плазме крови. У больных ИМ без ХОБЛ % КП составил 22,42 (11,77; 34,43), что статистически значимо ($p < 0,001$) превышало значение данного показателя в группе контроля – 15,77 (10,72; 22,68). В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ % КП составил 18,77 (15,28; 24,01), что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля, но ниже, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ ($p = 0,007$).

В дальнейшем мы рассчитали и сопоставили ряд ИЭИ. Они удобны для суммарной оценки выраженности эндогенной интоксикации, т. к. единый числовой показатель аккумулирует несколько величин и упрощает анализ данных в сравниваемых группах. Рассчитывались ИИпл и ИИэр. На основе данных показателей рассчитывался ИЭИ и КИ. Полученные данные представлены в *табл. 2*.

● **Рисунок 6.** Уровень олигопептидов мочи (усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ
● **Figure 6.** Urinary oligopeptide levels (units) in patients with MI without and with COPD



● **Таблица 2.** Индексы интоксикации в обследованных группах
 ● **Table 2.** Intoxication indices in the examined groups

| Индексы | | Контроль (n = 110) | ИМ без ХОБЛ (n = 130) | ИМ + ХОБЛ (n = 195) |
|--------------------------------|------------|----------------------|-------------------------------------|--|
| Индекс интоксикации | плазма | 3,92 (2,49; 6,05) | 4,79 (2,57; 12,76), $p_1 < 0,001$ | 23,52 (16,02; 38,61), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ |
| | эритроциты | 12,26 (9,34; 18,22) | 17,13 (11,66; 21,62), $p_1 < 0,001$ | 32,9 (23,62; 58,17), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ |
| Индекс эндогенной интоксикации | | 16,44 (12,85; 23,74) | 21,11 (15,45; 33,68), $p_1 < 0,001$ | 55,39 (44,23; 94,67), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ |
| Коэффициент интоксикации | | 0,33 (0,25; 0,49) | 0,27 (0,13; 0,46), $p_1 < 0,001$ | 0,08 (0,04; 0,09), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$ |

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль) (критерий Краскела – Уоллиса); p_2 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с инфарктом миокарда (критерий Краскела – Уоллиса).

● **Таблица 3.** Фазы эндогенной интоксикации по распределению ВСиНММ и ОП в биологических средах организма
 ● **Table 3.** Phases of endogenous intoxication according to the distribution of MLMWS and OP in the biological media of the body

| | I фаза | II фаза | III фаза | IV фаза | V фаза |
|-----------|--------|---------|----------|---------|-----------|
| ВСиНММ пл | N | ↗ | ↗↗ | ↗↗↗ | ↗↗↗ или ↗ |
| ВСиНММ эр | ↗ | ↗↗ | ↗↗↗ | ↗↗ | N |

В группе больных ИМ без ХОБЛ ИИпл составил 4,79 (2,57; 12,76), что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше значений в группе контроля – 3,92 (2,49; 6,05). Наиболее высокий ИИпл регистрировался у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 23,52 (16,02; 38,61). Он был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе и у больных ИМ без ХОБЛ.

Аналогичные изменения наблюдались и при сопоставлении ИИэр. У больных ИМ без ХОБЛ ИИэр составил 17,13 (11,66; 21,62), статистически значимо ($p < 0,001$) превышая значения в группе контроля – 12,26 (9,34; 18,22). У больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечался максимальный ИИэр – 32,9 (23,62; 58,17). Это статистически значимо ($p < 0,001$) превышало соответствующий показатель в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Интегральной характеристикой эндогенной интоксикации является ИЭИ, представляющий собой сумму индексов интоксикации плазмы и эритроцитов. У больных ИМ без ХОБЛ ИЭИ составил 21,11 (15,45; 33,68). Это было статистически значимо ($p < 0,001$) выше данного показателя в группе контроля – 16,44 (12,85; 23,74). Наиболее высоким ИЭИ был в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ – 55,39 (44,23; 94,67), это было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе и у больных ИМ без ХОБЛ.

Еще одним интегральным ИЭИ является КИ, представляющий собой соотношение суммы и произведения ИИ плазмы и эритроцитов. Очевидно, что величина КИ обратно пропорциональна степени эндогенной интоксикации. У больных ИМ без ХОБЛ КИ составил 0,27 (0,13; 0,46), что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля. Минимальные значения КИ регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 0,08 (0,04; 0,09), это было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже значений в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Следует отметить, что вышеприведенные характеристики делают затруднительной целостную интерпретацию эндотоксемии. Поэтому исследователями предложены классификации эндогенной интоксикации, учитывающие сочетания имеющихся изменений спектрограмм. Так, М.Я. Малаховой с соавт. (1993) предложено выделять 5 последовательно сменяющих друг друга фаз развития эндогенной интоксикации:

- I – компенсаторно-приспособительная фаза;
- II – фаза неполной компенсации;
- III – фаза обратимой декомпенсации систем детоксикации;
- IV – фаза несостоятельности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации;
- V – фаза полной дезинтеграции систем и органов детоксикации, или терминальная.

В основе градации лежит перераспределение ВСиНММ между биологическими средами (табл. 3).

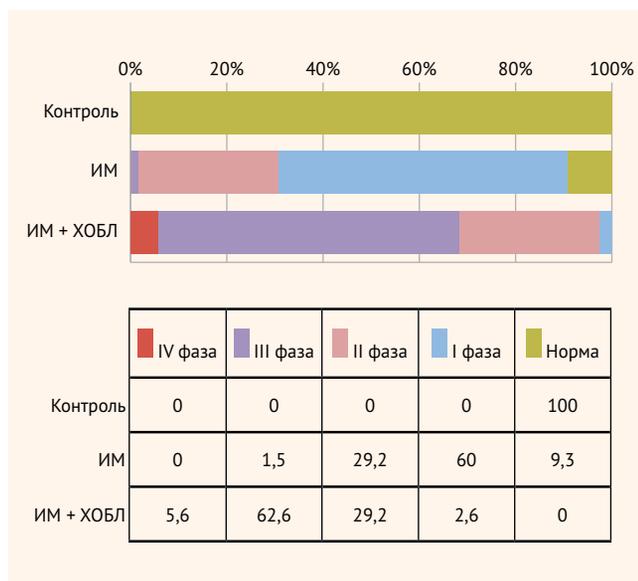
В I (латентной) фазе наблюдается повышение ВСиНММ в эритроцитах без значительного роста их концентрации в плазме. Происходит беспрепятственная физиологическая элиминация поступающих токсинов из очага интоксикации.

Во II фазе концентрация ВСиНММ в эритроцитах значительно возрастает при умеренном повышении их концентрации в плазме. Это фаза накопления токсических продуктов, при которой их образование превышает элиминацию.

В III фазе (полного насыщения) имеет место максимальная концентрация ВСиНММ в эритроцитах; параллельно происходит повышение токсических веществ в плазме.

IV фаза характеризуется нарастанием количества ВСиНММ в плазме, причем в эритроцитах из-за нарушения проницаемости мембраны их концентрация снижается. Это фаза необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации.

- **Рисунок 7.** Частота встречаемости различных фаз эндогенной интоксикации (%) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ (по распределению ВСиНММ и ОП в плазме крови)
- **Figure 7.** Frequency of different phases of endogenous intoxication (%) in patients with MI without COPD and MI with COPD (according to the distribution of MLMWS and OP in blood plasma)



В V, терминальную, фазу происходит поступление продуктов катаболизма внутриклеточно, уменьшаются концентрация ВСиНММ в эритроцитах и в плазме.

Мы предприняли попытку классифицировать эндогенную интоксикацию и провести сравнение частоты встречаемости различных фаз эндогенной интоксикации в обследованных группах (рис. 7).

В группе контроля у всех обследованных регистрировались нормальные спектрограммы. У больных ИМ без ХОБЛ спектрограммы без патологических изменений выявлялись лишь у 12 (9,3%) человек. Подавляющее большинство больных этой группы – 78 человек (60%) – имели I фазу эндогенной интоксикации. II фаза эндогенной интоксикации имела место у 38 (29,2%) больных ИМ без ХОБЛ. У 2 (1,5%) больных выявлялась III фаза эндогенной интоксикации.

Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ не встречалось неизмененных спектрограмм. I фаза эндогенной интоксикации встречалась у 5 (2,6%) человек, что было статистически значимо ($\chi^2 = 77,08$; $df = 1$; $p < 0,001$) ниже, чем у больных ИМ без ХОБЛ. II фаза эндогенной интоксикации имела место у 57 (29,2%) больных ИМ на фоне ХОБЛ. Частота встречаемости II фазы эндогенной интоксикации у больных обеих исследуемых групп была сопоставима ($\chi^2 = 0$; $df = 1$; $p = 1$). В этой группе доминировали больные с III фазой эндогенной интоксикации – 122 (62,6%) человека, что было достоверно выше по сравнению с группами больных ИМ без ХОБЛ (χ^2 с погр. Йетса = 61,89; $df = 1$; $p < 0,001$). Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ IV фаза эндогенной интоксикации встречалась в 11 случаях (5,6%). V фаза эндогенной интоксикации не выявлялась ни в одной группе среди обследованных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значения уровней молекул средней массы в контрольной группе были аналогичны результатам, полученным М.М. Магриты с соавт. [17], Ю.В. Усаченко с соавт. [18], Б.С. Нагоевым с соавт. [24] и другими. В нашем исследовании в обеих обследуемых группах было выявлено статистически значимое повышение уровней ВСиНММ и ОП по сравнению с контролем. Уровни ВСиНММ и ОП повышались как в плазме, так и в эритроцитах. Полученные результаты совпадают с результатами исследований других авторов, демонстрирующими высокие значения МСМ в обеих биологических жидкостях в условиях патологии – у больных с ветряной оспой [17], ангионевротическим отеком [18], циррозом печени [19], рожей [21], у лиц с заболеваниями зубочелюстного аппарата [25], с холециститом [26, 27]. Наиболее высокие уровни ВСиНММ и ОП выявлялись нами у коморбидных больных с ИМ на фоне ХОБЛ. Это представляется логичным, ведь и в исследованиях других авторов выявлялась взаимосвязь между уровнями МСМ и тяжестью патологического процесса [17, 18, 21]. В исследованиях Г.К. Рубцова с соавт. и Н.В. Безручко с соавт. определялись более высокие уровни МСМ у больных с острым холециститом по сравнению с хронической формой заболевания [23, 27].

Следует отметить, что результаты представления показателей ВСиНММ и ОП в литературе отличаются разнородностью. Рядом авторов представлены данные только об уровнях МСМ, как правило, в динамике [17–19, 21], другие оценивают ряд индексов. Например, А.Н. Афанасьева с соавт. определяли коэффициент интоксикации у больных ИМ [12]. Ж.И. Бородина с соавт. оценивали КП, % КП, а также анализировали характер спектрограмм у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [16]. Л.Б. Петросян с соавт. рассчитывали у стоматологических пациентов коэффициент распределения ВСиНММ в крови, величину КП, а также коэффициенты элиминации, распределения ОП между плазмой и эритроцитами, элиминации среднемолекулярных пептидов почками, коэффициент интоксикации и ИЭИ [22]. В работах Г.К. Рубцова, Н.В. Безручко, А.В. Сумароковой определялись коэффициенты, характеризующие распределение компонентов пула МСМ в плазме, эритроцитах и моче [26–28]. На наш взгляд, расчет таких показателей, как КП, % КП и индексов интоксикации, а также определение фаз эндогенной интоксикации объективизируют и упрощают понимание клиницистов о выраженности эндотоксикоза. В нашем исследовании у больных ИМ без ХОБЛ отмечалось увеличение КП и % КП, что свидетельствует о развитии эндотоксикоза при острой коронарной патологии. Наиболее высокие значения КП у больных ИМ на фоне ХОБЛ демонстрируют взаимоусугубляющее влияние хронической респираторной и острой коронарной патологии. Более низкий % КП у коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ мы связываем со статистически значимо более высоким

уровнем ВСиНММ у больных ИМ на фоне ХОБЛ и считаем более оправданным при оценке эндогенной интоксикации использовать именно величину КП.

Наиболее высокие значения индексов интоксикации плазмы и эритроцитов, а также интегрального ИЭИ, рассчитанного на их основе, регистрировались в группе коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ. ИЭИ в этой группе обследованных более чем в 3 раза превышал значения соответствующего показателя в группе контроля. На наш взгляд, это свидетельствует о негативном влиянии хронической эндотоксикемии на течение острой коронарной патологии и предрасполагает к углубленному изучению данных характеристик у коморбидных больных.

Следует отметить отсутствие работ, в которых бы определялись и сравнивались фазы эндогенной интоксикации, несмотря на то, что основоположником данного метода М.Я. Малаховой рекомендовано их определение [15]. Полагаем, что это связано с неконкретностью определения той или иной фазы, что затрудняет работу исследователя. В нашей работе при сопоставлении фаз эндогенной интоксикации было выявлено, что в группе больных ИМ без ХОБЛ более половины обследованных (60%) имели I фазу эндогенной интоксикации. Сочетание ИМ и ХОБЛ усугубляет процесс накопления эндотоксинов, что проявляется превалированием III фазы интоксикации у больных данной подгруппы (62,6%) и увеличением количества больных с IV фазой интоксикации.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о развитии синдрома эндогенной интоксикации при острой коронарной патологии даже при отсутствии фоновых заболеваний. Вероятно, это связано с влиянием на организм биологически активных веществ из инфарцированной зоны. Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких приводит к усугублению аутоинтоксикации. Можно предположить, что это связано с гиперпродукцией эндотоксинов при системном воспалительном процессе, имеющем место при ХОБЛ. Снижение уровней ВСиНММ и ОП мочи только в группе коморбидных пациентов свидетельствует о вкладе дисфункции выделительной системы при ХОБЛ с нарушением элиминации эндотоксинов.

Полученные нами данные характеризуют молекулы средней массы как информативные показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой коронарной патологией и при наличии кардиореспираторной коморбидности. Это открывает перспективы использования показателей веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов при разработке оценочных шкал и при создании прогностических алгоритмов у данных категорий больных.

Поступила / Received 15.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022

Принята в печать / Accepted 03.03.2022

Список литературы / References

1. Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74–79. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>.
2. Vertkin A.L. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>.
3. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9):29–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
4. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Cardiology*. 2018;58(9):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
5. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnyy-patsient-v-realnoy-klinicheskoy-praktike>.
6. Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnyy-patsient-v-realnoy-klinicheskoy-praktike>.
7. Казмирова О.В., Газалиева М.А. Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине. *Медицина и экология*. 2017;(3):8–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-izucheniya-komorbidnyh-sostoyaniy-v-klinicheskoy-meditsine>.
8. Kazimirova O.V., Gazaliyeva M.A. Prospects for the Study of Comorbid States in Clinical Medicine. *Medicine and Ecology*. 2017;(3):8–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-izucheniya-komorbidnyh-sostoyaniy-v-klinicheskoy-meditsine>.
9. Cazzola M, Rogliani P, Matera M.G. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):593–595. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00279-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00279-9).
10. Roversi S, Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319–1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>.
11. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016;26(3):364–371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>.
12. Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology: features of treatment. *Pulmonology*. 2016;26(3):364–371. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>.
13. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Амурский медицинский журнал*. 2016;1(13):87–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25861694&ysclid=7k4t6hidf461905217>.
14. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal*. 2016;1(13):87–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25861694&ysclid=7k4t6hidf461905217>.
15. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А., Полунина Е.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):79–88. <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>.
16. Kuzmichev B.Yu., Voronina L.P., Tarasochkina D.S., Polunina O.S., Prokofeva T.V., Lipnickaya E.A., Polunina E.A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for complicated myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):79–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>.
17. Чаулин А.М., Дуляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>.
18. Chaulin A.M., Dulyakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>.
19. Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(6):48–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53>.
20. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Clinical features of myocardial ischemia manifestations in patients with stable angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(6):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53>.
21. Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н., Афанасьев С.А., Марков В.А., Евтушенко В.А. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2007;3(65):36–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornaya-otsenka-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-infarktomyokarda>.
22. Afanasyeva A.N., Demyanov S.V., Repin A.N., Afanasyev S.A., Markov V.A., Evtushenko V.A. Laboratory evaluation of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;12(3):36–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornaya-otsenka-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-infarktomyokarda>.

13. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;(4):30–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih>. Dzhugostyan V., Antipa V. Monitoring of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis. *Smolensk Medical Almanac*. 2016;(4):30–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih>.
14. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир*. 2014;(11–2):38–41. Режим доступа: <https://studlib.ru/doc/2372231/sovremennyye-metodologicheskie-problemy-ocenki-e-ndogennoj>. Zolotavina M.L., Pashina E.V. Modern methodological problems of assessment of endogenous intoxication. *Science and the World*. 2014;(11–2):38–41. (In Russ.) Available at: <https://studlib.ru/doc/2372231/sovremennyye-metodologicheskie-problemy-ocenki-e-ndogennoj>.
15. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000;(6(4)):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>. Malahova M.Ya., Zubatkina O.V., Sovershaeva S.L. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Effluent Therapy*. 2000;(6(4)):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>.
16. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В., Манахов К.М. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;(6):11–15. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/183>. Borodina Zh.I., Kamenshchikova T.M., Malinin O.V., Manahov K.M. The significance of the content of low and medium molecular weight substances in the pathogenesis of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;(6):11–15. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/183>.
17. Маргиты М.М., Маржохова М.Ю., Хадзегова С.Б. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в патогенезе ветряной оспы. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2021;23(6):185–192. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192>. Margity M.M., Marzhohova M.Yu., Hadzegova S.B. Significance of low- and medium molecular weight substances and oligopeptides in the pathogenesis of varicella. *Pulse Medical and Pharmaceutical Journal*. 2021;23(6):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192>.
18. Усаченко Ю.В., Крутиков С.Н., Кацев А.М., Лейченко Т.Н., Наумова Н.В., Крутикова М.С. Маркеры эндогенной интоксикации у больных острой крапивницей и ангиотоксем. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(3):109–113. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-ostroy-krapivnitsey-i-angiootekom>. Usachenko J.V., Krutikov S.N., Katsev A.M., Leichenko T.N., Naumova N.V., Krutikova M.S. Markers of endogenous intoxication in patients with acute urticaria and angioedema. *Tavrichesky Medicobioichesky Vestnik*. 2016;19(3):109–113. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-ostroy-krapivnitsey-i-angiootekom>.
19. Крутиков С.Н., Криворучченко Ю.Л., Крутикова М.С., Постникова О.Н., Польская Л.В. Маркеры эндогенной интоксикации у больных циррозом печени с различными вариантами бактериемии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):62–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni-s-razlichnymi-variantami-bakteriemii>. Krutikov S.N., Krivorutchchenko Yu.L., Krutikova M.S., Postnikova O.N., Polskaya L.V. Markers of endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis with different variants of bacteremia. *Tavrichesky Medicobioichesky Vestnik*. 2017;20(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni-s-razlichnymi-variantami-bakteriemii>.
20. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского Серия «Биология, химия»*. 2013;26(65):139–145. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskiy-aspekt-rassmotreniya-rol-i-molekul-sredney-massy-v-organizme>. Nikol'skaya V.A., Danil'chenko Yu.D., Memetova Z.N. Biochemical aspect of consideration of the role of middle mass molecules in the body. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Tavrichesky National University Biology and Chemistry Series*. 2013;26(65):139–145. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskiy-aspekt-rassmotreniya-rol-i-molekul-sredney-massy-v-organizme>.
21. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):107–138. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):107–138. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>.
22. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. *Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации*. М.; 2015. 95 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks_bez_podema_st_na_ekg_2015_osnk.pdf. Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram: clinical guidelines. Moscow; 2015. 95 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks_bez_podema_st_na_ekg_2015_osnk.pdf.
23. Абугов С.А., Алякян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>. Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E.Yu. et al. Russian Society of Cardiology (2020) Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
24. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы в биологических жидкостях у больных рожой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(7):41–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredney-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey>. Nagoev B.S., Marzhohova M.Yu., Afashagova M.M., Marzhohova A.R. Content of medium and low molecular weight substances in biological fluids of patients with rye. *Clinical laboratory diagnosis*. 2013;(7):41–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredney-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey>.
25. Петросян Л.Б., Цимбалистов А.В., Лопушанская Т.А., Малахова М.Я. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2018;41(3):379–392. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksikatsionnyy-sindrom-u-stomatologicheskikh-bolnyh-i-ego-verifikatsiya>. Petrosyan L.B., Cimbalistov A.V., Lopushanskaya T.A., Malahova M.Ya. Intoxication syndrome in dental patients and its verification. *Scientific Journal of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2018;41(3):379–392. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredney-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey>.
26. Рубцов Г.К., Безручко Н.В., Садовникова Д.Г., Козлова Г.А., Анопин К.Д. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013;(2):041–047. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18812512&ysclid=l7k5ac57ko588142063>. Rubcov G.K., Bezruchko N.V., Sadovnikova D.G., Kozlova G.A., Anopin K.D. Clinical and biochemical significance of the complex study of molecules of average mass and oxidative modification of proteins for evaluation of endotoxemia. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2013;(2):041–047. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18812512&ysclid=l7k5ac57ko588142063>.
27. Безручко Н.В., Васильков В.Г., Рубцов Г.К., Генгин М.Т., Дивеева Е.Ю., Широкина А.А., Кривченкова Е.В. Биохимическая оценка эндотоксикоза при холестистите по соотношению уровней составляющих пула молекул средней массы в крови и в моче. *Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского*. 2012;(29):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskaya-otsenka-endotoksikoza-pri-choletsistite-po-sootnosheniyu-urovney-sostavlyayuschih-pula-molekul-sredney-massy-v-krovi-i>. Bezruchko N.V., Vasil'kov V.G., Rubcov G.K., Gengin M.T., Diveeva E.Yu., Shirokina A.A., Krivchenkova E.V. Biochemical evaluation of endotoxemia in cholecystitis by the ratio of levels of the constituents of the pool of average molecules in the blood and urine. *Izvestiya Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. V.G. Belinskogo*. 2012;(29):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskaya-otsenka-endotoksikoza-pri-choletsistite-po-sootnosheniyu-urovney-sostavlyayuschih-pula-molekul-sredney-massy-v-krovi-i>.
28. Сумарокова А.В., Бебякова Н.А. Оценка метаболизма по уровню низко- и среднемолекулярных веществ у женщин Архангельской области. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2013;(2):71–77. Режим доступа: [https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolizma-po-urovnyu-srednemolekulyarnykh-veschestv-u-zhenschin-arhangelskoy-oblasti](https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolizma-po-urovnyu-srednemolekulyarnykh-veschestv-u-zhenshin-arhangelskoy-oblasti). Sumarokova A.V., Bebyakova N.A. Assessment of metabolism by the levels of low- and medium-molecular weight substances in women of the Arkhangelsk region. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences*. 2013;(2):71–77. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolizma-po-urovnyu-nizkoi-srednemolekulyarnykh-veschestv-u-zhenschin-arhangelskoy-oblasti>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Полунина О.С.**
 Написание текста – **Прокофьева Т.В.**
 Сбор и обработка материала – **Воронина П.Н.**
 Обзор литературы – **Прокофьева Т.В.**
 Анализ материала – **Полунина Е.А.**
 Статистическая обработка – **Полунина Е.А.**
 Редактирование – **Севостьянова И.В.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Севостьянова И.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Olga S. Polunina**
 Text development – **Tatiana V. Prokofieva**
 Collection and processing of material – **Polina N. Voronina**
 Literature review – **Tatiana V. Prokofieva**
 Material analysis – **Olga S. Polunina**
 Statistical processing – **Olga S. Polunina**
 Editing – **Irina V. Sevostyanova**
 Approval of the final version of the article – **Irina V. Sevostyanova**

Информация об авторах:

Прокофьева Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; prokofeva-73@inbox.ru
Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; admed@yandex.ru
Полунина Екатерина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; gilti2@yandex.ru
Севостьянова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; irina-nurzhanova@yandex.ru
Воронина Полина Николаевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; voroninaluda74@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Prokofieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; prokofeva-73@inbox.ru
Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; admed@yandex.ru
Ekaterina A. Polunina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; gilti2@yandex.ru
Irina V. Sevostyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; irina-nurzhanova@yandex.ru
Polina N. Voronina, Student of the 4th year of Medical Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; voroninaluda74@mail.ru