

TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
4.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
i.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4

По вопросам публикаций:
therarchive@hpmpr.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.04.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

4.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы диагностики внутренних болезней

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),

Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЫЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Advertising and Marketing Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:

therarchive@hpmp.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 23.04.2021

Format 60×90 1/8.

The total circulation is 10 000 copies.

Free price

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

4.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of diagnostics of internal diseases

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), V.P. ZAITSEV (Moscow),

R.S. KARPOV (Tomsk), V.N. KOVALENKO (Kiev),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

V.V. CHERNIN (Tver), E.I. SHMELEV (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелев

Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Р.М. Рабинович, М.А. Бачурина

Клинико-ангиопульмонографические соотношения при тромбоэмболии легочной артерии

А.Р. Хачатрян, Г.Д. Варданян, Г.А. Аветисян, А.С. Чомоян, С.Э. Багдасарян, К.А. Поркшеян

Особенности ультразвуковой визуализации папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита по данным соноэластографии

Е.С. Першина, Д.Ю. Шечкочихин, Г.М. Шагинян, А.С. Шилова, А.В. Шерашиев, С.Х. Исаева, М.Г. Полтавская, М.Ю. Гиларов, А.В. Свет, В.Е. Синицын

Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

О.В. Куликова, Р.П. Мясников, Е.А. Мершина, П.С. Пилюс, С.Н. Корецкий, А.Н. Мешков, А.В. Киселева, М.С. Харлап, В.Е. Синицын, Н.А. Сдвигова, Л.А. Гандаева, В.И. Барский, Ю.В. Деревнина, О.П. Жарова, Е.Н. Басаргина, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина

Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра

М.Ю. Юкина, П.Л. Карпова, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич

Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы (сравнительный анализ)

Т.А. Бродская, Н.И. Репина, В.А. Невзорова, Н.Г. Плехова, В.Б. Шуматов

Жесткость аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц европейской и южноазиатской этнической принадлежности

В.В. Птушкин, Марио Мюллер

Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран

И.В. Сергиенко, А.А. Аншелев, С.А. Бойцов

Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в российской популяции

М.К. Осяева, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова, Г.И. Хеймец, Т.В. Мартынюк, В.З. Ланкин

Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары

М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, А.С. Лишута, В.В. Фомин, О.С. Волкова, О.В. Тацян, И.В. Куприна, Ю.Ф. Шумская

Механизмы повреждения печени при COVID-19

И.Н. Ручкина, Н.А. Фадеева

Роль комбинированного пробиотика в терапии лактазной недостаточности

А.У. Сабитов, П.В. Сорокин, С.Ю. Дашутина

Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19)

А.О. Конради, Н.Э. Звартау, И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, А.Е. Schutte, M.P. Schlaich

Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT

EDITORIAL ARTICLE

357

Vladimir B. Sergienko, Aleksei A. Anshelev

Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow

ORIGINAL ARTICLES

363

Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Robert M. Rabinovich, Mariya A. Bachurina

Clinical and angiopulmonographic association in pulmonary embolism

369

Anna R. Khachatryan, Goar J. Vardanyan, Garnik A. Avetisyan, Aram S. Chomoyan, Satenik E. Baghdasaryan, Kristina A. Porksheyan

Peculiarities of sonoelastographic imaging of thyroid papillary cancer in presence of autoimmune thyroiditis

376

Ekaterina S. Pershina, Dmitry Yu. Shchekochikhin, Georgii M. Shaginyan, Alexandra S. Shilova, Andrei V. Sherashov, Saida Kh. Isaeva, Maria G. Poltavskaya, Mihail Yu. Gilyarov, Alexey V. Svet, Valentin E. Sinitsyn

Cardiovascular magnetic resonance in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

381

Olga V. Kulikova, Roman P. Myasnikov, Elena A. Merzhina, Polina S. Pilus, Sergei N. Koretskiy, Aleksei N. Meshkov, Anna V. Kiseleva, Mariia S. Kharlap, Valentin E. Sinitsyn, Nataliia A. Sdvigova, Leila A. Gandaeva, Vladimir I. Barskiy, Yuliia V. Derevnina, Olga P. Zharova, Elena N. Basargina, Sergey A. Boytsov, Oksana M. Drapkina

Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry

389

Marina Yu. Yukina, Polina L. Karpova, Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Dmitry G. Beltsevich

Chromogranin A in diagnosis of pheochromocytoma (comparative analysis)

397

Tatiana A. Brodskaya, Nina I. Repina, Vera A. Nevzorova, Natalia G. Plekhova, Valentin B. Shumatov

Aortic stiffness and content of adipokines in the serum in persons of European and South Asian ethnic

404

Vadim V. Ptushkin, Mario Mueller

Analysis of the effectiveness of multiple myeloma treatment based on the clinical experience of European countries

415

Igor V. Sergienko, Aleksei A. Anshelev, Sergey A. Boytsov

Mobile application "Aterostop" for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population

421

Mariia K. Osyayeva, Alla K. Tikhaze, Galina G. Konovalova, Grigori I. Heimets, Tamila V. Martynyuk, Vadim Z. Lankin

Impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary artery disease

427

Marina G. Mnatsakanyan, Aleksandr P. Pogromov, Aleksei S. Lishuta, Victor V. Fomin, Olga S. Volkova, Olga V. Tashchyan, Irina V. Kuprina, Yuliia F. Shumskaya

Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage

431

Irina N. Ruchkina, Nina A. Fadeeva

The role of a combined probiotic in the treatment of lactase deficiency

435

Alebay U. Sabitov, Pavel V. Sorokin, Svetlana Yu. Dashutina

Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19)

440

Alexandra O. Konradi, Nadezhda E. Zvartau, Irina E. Chazova, Juliya V. Zhernakova, Aletta E. Schutte, Markus P. Schlaich

Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis

З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, А.С. Белевский, Н.А. Вознесенский от имени российских исследователей SYGMA2
Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2

Е.Р. Мескина, Е.Е. Целипанова, М.К. Хадисова, Л.А. Галкина, Т.В. Сташко
Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.Р. Атабегашвили, Д.Ю. Шекокихин, Г.А. Громыко, Е.С. Першина, А.А. Богданова, А.П. Нестеров, А.С. Шилова, М.Ю. Гиляров, А.В. Свет
Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Клиническое наблюдение

В.В. Фомин, Е.А. Коган, Н.С. Морозова, Н.В. Чичкова, Р.Н. Комаров, Н.О. Курасов, Н.А. Дженджер, В.И. Романова, А.В. Седов, Н.Д. Саркисова, П.А. Шелуха
Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение

А.П. Филев, О.О. Портянникова
Некоторые особенности диагностики тромбофилий на примере клинического случая

О.А. Дмитриева, О.Ю. Миронова, О.А. Сивакова, А.Р. Денисова, Т.Д. Солнцева, В.В. Фомин
Перипроцедурный инфаркт миокарда и вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в клинической практике. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

А.Я. Гудкова, С.В. Лапкин, Т.Г. Бежаншвили, М.А. Трушкина, В.Г. Давыдова, А.Н. Крутиков, А.Н. Куликов, А.А. Стрельцова, С.Е. Андреева, Р.В. Грозов, А.А. Полякова, А.А. Костарева, Г.Н. Салогуб, Е.В. Шляхто
AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии

М.А. Тереничева, О.В. Стукалова, Р.М. Шахнович, С.К. Терновой
Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 1. Показания и противопоказания к исследованию. Основные методики

А.Г. Сыркина, В.В. Рябов
Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с кардиогенным шоком

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко
Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 2)

Е.Ю. Радциг, Д.И. Константинов
Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова
От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления

Памяти профессора Вячеслава Васильевича Чернина (10.02.1935–30.03.2021)

449 Zaurbek R. Aisanov, Sergey N. Avdeev, Vladimir V. Arkhipov, Andrey S. Belevsky, Nikolay A. Voznesenskiy on behalf of SYGMA2 Russian investigators
Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study

456 Elena R. Meskina, Elena E. Tselipanova, Marima K. Khadisova, Lidiya A. Galkina, Tatyana V. Stashko
Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period

CASE REPORTS

465 Maria R. Atabegashvili, Dmitry Yu. Shchekochikhin, Grigory A. Gromyko, Ekaterina S. Pershina, Alexandra A. Bogdanova, Alexey P. Nesterov, Alexandra S. Shilova, Mihail Yu. Gilyarov, Alexey V. Svet
Tachycardia-induced cardiomyopathy. Case report

470 Victor V. Fomin, Evgeniya A. Kogan, Natalia S. Morozova, Natalia V. Chichkova, Roman N. Komarov, Nikolay O. Kurasov, Nadezhda A. Dgenger, Vera I. Romanova, Alexey V. Sedov, Natalia D. Sarkisova, Polina A. Shelukha
Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report

478 Andrei P. Filev, Olesia O. Portyannikova
Some features of the diagnostics of thrombophilia. Case report

482 Olga A. Dmitrieva, Olga Iu. Mironova, Olga A. Sivakova, Anastasiia R. Denisova, Tatiana D. Solnceva, Victor V. Fomin
The periprocedural myocardial infarction and probability of the developing of the contrast-induced acute kidneys injury in clinical practice. Case report

REVIEWS

487 Alexandra Ya. Gudkova, Sergei V. Lapkin, Tinatin G. Bezhanishvili, Maria A. Trukshina, Victoria G. Davydova, Aleksandr N. Krutikov, Aleksandr N. Kulikov, Anna A. Streltsova, Sofiya E. Andreeva, Roman V. Grozov, Anzhelika A. Poliakova, Anna A. Kostareva, Galina N. Salogub, Evgenii V. Shlyakhto
AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods

497 Mariya A. Terenicheva, Olga V. Stukalova, Roman M. Shakhnovich, Sergey K. Ternovoy
The role of cardiac magnetic resonance imaging (cardiovascular magnetic resonance) in defining the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Part 1. Indications and contraindications to cardiovascular magnetic resonance

502 Anna G. Syrkina, Vyacheslav V. Ryabov
Central hemodynamic monitoring in patients with cardiogenic shock

509 Igor V. Maev, Yuri A. Kucheryavyy, Dmitry N. Andreev
Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine

516 Karina L. Raikhelson, Elina A. Kondrashina, Ekaterina V. Pazenko
Mixed steatohepatitis: more questions than answers (part 2)

521 Elena Yu. Radtsig, Daniil I. Konstantinov
Extrasophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view

HISTORY OF MEDICINE

526 Tatiana D. Solnceva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova
From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods

532 In memory of Prof. Viacheslav V. Chernin (10.02.1935–30.03.2021)

Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра

В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

За последние 40 лет ядерная медицина превратилась в крупнейшую отрасль неинвазивной диагностики и терапии в мире, играя важнейшую роль в различных сферах и дисциплинах клинической практики и способствуя улучшению качества жизни и прогноза пациентов. За первые 20 лет XXI в. количество радионуклидных процедур в мире значительно увеличилось, в первую очередь благодаря инновациям в радиофармацевтике, постоянному улучшению технических свойств оборудования и расширению границ применения мультимодальной визуализации. В обзоре рассматриваются исторические и современные тенденции развития ядерной медицины в мире и России, в том числе касательно радионуклидной диагностики, терапии и тераностики.

Ключевые слова: ядерная медицина, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия, тераностика

Для цитирования: Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Ядерная медицина и молекулярная визуализация в клинической практике: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 357–362. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200673

EDITORIAL ARTICLE

Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow

Vladimir B. Sergienko, Aleksei A. Ansheles[✉]

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Over the past 40 years, nuclear medicine has grown to be the largest non-invasive diagnostic and therapeutic industry in the world, playing a pivotal role in various fields and disciplines of clinical practice and contributing to improved quality of life and patient prognosis. Over the first 20 years of the XXI century, the number of radionuclide procedures in the world has increased significantly, primarily due to innovations in radiopharmaceuticals, continuous improvement of the technical properties of equipment and the expansion of the boundaries of multimodal imaging. The review examines the historical and current trends in the development of nuclear medicine in the world and in Russia, including those related to radionuclide diagnostics, therapy and theranostics.

Keywords: nuclear medicine, radionuclide diagnostics, radionuclide therapy, theranostics

For citation: Sergienko VB, Ansheles AA. Nuclear medicine and molecular imaging in clinical practice: yesterday, today and tomorrow. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 357–362. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200673

История мировой и отечественной ядерной медицины

Ядерная медицина (ЯМ) берет свое начало с первых научных опытов с радиоактивными изотопами в 1910–1920-х годах. Родоначальником ЯМ считается венгерский химик, лауреат Нобелевской премии по химии (1943 г.) Д. де Хевеши. В 1913 г. им впервые предложен метод изотопных индикаторов, в 1923 г. опубликована первая статья, посвященная использованию радиоактивных изотопов свинца для оценки процессов в растениях *in vivo* [1]. В 1925 г. Г. Бломгарт выполнил первую радиодиагностическую процедуру у пациента (определение времени циркуляции крови), используя при этом внутривенное введение радиоактивной смеси продуктов распада радия-226 [2]. Им же сформулированы основные требования к диагностическим радиоактивным индикаторам, а также предложена первая система детекции излучения – модифицированная камера Вильсона [3]. Искусственные радионуклиды, принципиальная возможность получения которых установлена Э. Резерфордом в 1919 г., появи-

лись лишь после изобретения циклотрона Э. Лоуренсом в 1930 г. Дальнейшие исследования Д. де Хевеши связаны с изучением распределения в организме кроликов радиоактивного фосфора-32, а также с первым клеточным «перфузионным» индикатором – калием-42 [4, 5]. В 1936 г. Э. Сегре путем циклотронной бомбардировки дейтронами молибденовой фольги получил первый искусственный химический элемент – технеций, в 1937 г. выделил его изотопы ^{95m}Tc и ⁹⁷Tc, а уже годом позже на циклотроне получил метастабильный изомер ⁹⁹Tc – ^{99m}Tc, который на сегодняшний день остается наиболее востребованным изотопом для исследований *in vivo*.

В отечественной практике возможность выполнения исследований с радиоактивными изотопами обеспечивалась благодаря введению в строй в 1937, 1944 и 1947 г. первых циклотронов и в 1946 г. – первого в стране ядерного реактора. С 1948 г. стал осуществляться регулярный выпуск радиоактивных изотопов для научных и медицинских целей: ²⁴Na, ⁴²K, ³²P, ¹³¹I, ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ⁵¹Cr, ⁵⁹Fe [6]. Интерес к медицинскому применению этих изотопов значительно возрос к 1950-м годам, и уже в 1960-е годы особое внимание сместилось в

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аншелес Алексей Аркадьевич – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ. Тел.: +7(495)414-63-11; e-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Сергиенко Владимир Борисович – д.м.н., проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ. ORCID: 0000-0002-0487-6902

[✉]Aleksei A. Ansheles. E-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Vladimir B. Sergienko. ORCID: 0000-0002-0487-6902

сторону разработки новых, более сложных органических и неорганических меченых соединений – радиофармпрепаратов (РФП), селективно включающихся в различные клеточные системы организма человека. Для изучения структурно-функционального состояния внутренних органов внедрены в клиническую практику органотропные соединения, меченные фосфором ^{32}P , ртутью ^{203}Hg , коллоидные растворы, меченные золотом ^{198}Au , ^{131}I -бенгалский розовый, ^{131}I -гиппуран, ^{131}I -йодид натрия, ^{131}I -альбумин человеческой сыворотки. Появление новых РФП и расширение возможностей их клинического применения стимулировало разработку специальной детектирующей аппаратуры (в том числе и отечественной) – многоканальных радиографов со сцинтилляционными детекторами, счетчиками всего тела и сканеров. Получают развитие новые методики радиоизотопного исследования, такие как радиометрия, радиография, скеннирование органов для изучения топографического распределения РФП в щитовидной железе, печени, почках и легких. В кардиологии приобретает важное значение метод циркуляторной радионуклидной кардиографии (радиокардиографии) с определением количественных параметров времени и скорости прохождения альбумина, меченного ^{131}I , по камерам сердца и последующего поступления в органы.

В 1958 г. в США создан первый генератор технеция $^{99\text{m}}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$, что дало мощный стимул для разработки новых РФП. В период с 1957 по 1963 г. разрабатывалась и проходила испытания первая сцинтилляционная гамма-камера, в 1961 г. создан первый ПЭТ-сканер (позитронно-эмиссионный томограф). В 1962 г. представлен метод реконструктивной эмиссионной томографии, который стал основой для используемых в настоящее время технологий позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОЭКТ (а также компьютерной томографии – КТ). В 1970 г. создан первый набор для приготовления РФП – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, в 1971 г. – первый меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ фосфатный комплекс для визуализации костной системы. Сцинтиграфия стала первым и единственным неинвазивным методом прямой визуализации органов задолго до появления методов ультразвуковой, рентген-компьютерной и магнитно-резонансной диагностики. Таким образом, радиоизотопная диагностика, а затем и ЯМ в целом превратились в самостоятельные и перспективные отрасли медицины. В 1971 г. Американская медицинская ассоциация официально закрепила статус ЯМ как отдельной медицинской специальности.

В 1973 г. происходит настоящая революция в мировой ядерной кардиологии – создание РФП, тропного к здоровому миокарду, – ^{201}Tl -хлорида, аналога калия, важного компонента ионного обмена кардиомиоцита с внеклеточной средой [7]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl -хлоридом впервые позволила изучать кровоснабжение здорового и поврежденного миокарда на уровне кардиомиоцитов, оценивать резерв перфузии и жизнеспособность миокарда. Даже в режиме планарной сцинтиграфии метод обладал наиболее высокой точностью в диагностике ишемической болезни сердца среди других неинвазивных методов исследования. Разработка РФП, тропных к очагу повреждения миокарда ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкопептонат, затем $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат), сделала возможной высокоточную визуализацию зон острого инфаркта миокарда в ранние сроки начала заболевания [8, 9].

В 1976 г. представлен первый универсальный однофотонный эмиссионный томограф, а также впервые продемонстрирован самый популярный в настоящее время РФП для ПЭТ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Изначально метод ПЭТ, как и препарат ФДГ, использовался в нейровизуализации. Первый ПЭТ в России с этой целью установлен в 1991 г. в Институте мозга человека, в 1998 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий установлена первая в России ПЭТ-система для исследований всего тела, там же выполнены первые ПЭТ-исследования миокарда. В 1980-х годах стало очевидным, что вынужденное приобретение зарубежного оборудования, генераторов и наборов ограничивает развитие отечественной ЯМ. Стала очевидной необходимость консолидации ученых различных специальностей для разработки и производства отечественных аналогов РФП. Принята государственная программа по разработке отечественного ^{201}Tl -хлорида таллия, к 1984 г. он синтезирован в стране и проведена его клиническая апробация. Параллельно в начале 1980-х годов разрабатывались и внедрялись в клиническую практику отечественные генераторы $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

С 1990-х годов ЯМ начала превращаться в крупнейшую отрасль неинвазивной диагностики и терапии, играя важнейшую роль в различных сферах и дисциплинах мировой и отечественной клинической практики и способствуя улучшению качества жизни и прогноза пациентов. В настоящее время, по данным Всемирной ядерной ассоциации (WNA), в мире на базе более чем 10 тыс. клиник выполняется более 40 млн радионуклидных процедур в год, из них 90% – диагностические исследования, 10% – терапевтические процедуры, а потребности в объеме медицинских изотопов ежегодно увеличиваются на 5%. При этом 85% всех диагностических исследований выполняется с РФП на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В развитых странах (26% населения мира) выполняется 1900 диагностических радионуклидных исследований на 100 тыс. населения, к 2021 г. мировой рынок радиоизотопов оценивается в 17 млрд дол. США. При этом Северная Америка является доминирующим рынком для диагностических радиоизотопов, на нее приходится почти 50% рыночной доли, еще 20% приходится на Европу. Бурное развитие ЯМ в мире за последние 20–30 лет стало возможным в первую очередь благодаря инновациям в радиофармацевтике, постоянному улучшению технических свойств оборудования и расширению границ применения мультимодальной визуализации.

Достижения в разработке оборудования

За последние годы наибольшая доля инноваций коснулась ПЭТ. Постоянному улучшению подвергаются все компоненты ПЭТ, в особенности цифровые фотоэлектронные умножители (SiPM) и материалы сцинтилляторов. Современные коммерческие доклинические ПЭТ-системы достигли значений FWHM (аналог пространственного разрешения) 0,55 мм. Существующие коммерческие системы клинической ПЭТ-визуализации, представленные в основном в виде ПЭТ/КТ-систем с технологией цифрового детектора, достигают значений FWHM менее 4 мм при крайне высокой контрастной чувствительности, обеспечивающей визуализацию патологических образований даже меньших размеров [10]. Технология ПЭТ/магнитно-резонансной томографии (МРТ) сегодня представлена на рынке двумя моделями от Siemens и GE, позволяющими выполнять исследования всего

тела. Основными преимуществами таких систем являются расширенные возможности МРТ в визуализации мягких тканей, что наиболее важно при различной патологии с поражением печени, простаты, области головы и шеи [11]. Определенный интерес вызывает модульная парадигма проектирования оборудования, когда 4 основные подсистемы (ПЭТ, ОЭКТ, КТ или МРТ) могут быть соединены и смонтированы производителем по требованию заказчика (такой подход в настоящее время предлагает венгерская компания Mediso).

Наиболее перспективными технологиями ПЭТ являются времяпролетная технология (TOF) и так называемая «ПЭТ всего тела». Технология TOF учитывает не только коинцидентность гамма-квантов, испускаемых в противоположные стороны после аннигиляции, но и те минимальные различия во времени, с которыми каждый из них достиг своего кристалла. Первая ПЭТ/КТ-система с технологией TOF появилась в 2006 г., и с тех пор ее эффективность постоянно улучшается, в том числе при использовании детектирующих скинтилляторов LSO и LYSO. Новые клинические ПЭТ-системы имеют предельно низкое временное разрешение коинцидентности (порядка 210 пс). Первый ПЭТ всего тела (EXPLORER PET/CT) с пространственным разрешением 2,9 мм представлен в 2018 г. Его осевое поле зрения составляет 194 см, что позволяет ему одновременно получить изображения всего тела человека, необходимые для корректного применения кинетических моделей при динамических исследованиях [12].

ПЭТ остается относительно дорогой методикой, что ограничивает ее массовое внедрение, но одновременно дает новые возможности более доступной технологии ОЭКТ. За последние годы коммерческие доклинические системы ОЭКТ достигли очень высокого пространственного разрешения, иногда даже выше, чем у ПЭТ. Например, U-SPECT от MLabs, позиционирующийся как прибор для динамической изотопной микроскопии, имеет значение FWHM 0,25 мм. Твердотельные кадмий-цинк-теллуридные детекторы (CZT), имеющие более высокие показатели энергетического и пространственного разрешения, по мере удешевления их производства завоевывают рынок. Примерами новых совмещенных томографов на базе CZT-кристаллов являются радиодиагностические томографы GE 870 CZT с планарным расположением массивов пикселизованных детекторов и Spectrum Dynamics VERITON-CT с 12 независимыми детекторами и охватом 360°. Это наиболее важно для кардиологических исследований, поскольку быстрый трехмерный сбор данных позволяет рассчитывать значения миокардиального кровотока примерно таким же образом, как это происходит при ПЭТ.

Достижения радиофармацевтики

За последние 20 лет за рубежом число зарегистрированных РФП для ПЭТ выросло в несколько раз. Тем не менее основным и наиболее востребованным РФП остается меченная фтором-18 глюкоза – ^{18}F -ФДГ. Спектр ее клинического применения включает онкологические, нейropsychиатрические, кардиологические, воспалительные и инфекционные заболевания, ортопедию и ревматологию. В рекомендациях Европейской ассоциации ЯМ указывается необходимость применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при большинстве солидных и гематологических опухолей при стадировании,

рестадировании и оценке ответа на терапию, для первичной диагностики при паранеопластических синдромах, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований, рецидива и некроза после лечения [13]. Наконец, ^{18}F -ФДГ чаще всего используется при планировании лучевой терапии, а также в качестве ориентира для биопсии новообразований [14].

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) – это трансмембранный белок, экспрессируемый в тканях предстательной железы. Первый РФП на основе PSMA, меченный ^{68}Ga , появился всего 8 лет назад [15], а ^{18}F -PSMA-1007 – 4 года назад [16], однако за это время они произвели революцию в диагностике рака простаты. В настоящее время ПЭТ с меченым PSMA рекомендуется при первичном стадировании рака простаты, для прицельной биопсии после предшествующего отрицательного результата, при биохимическом рецидиве и мониторинге системного лечения метастатического рака простаты [17, 18]. Перспективным аналогом PSMA для диагностики рака простаты является ^{18}F -флуцикловин, представляющий собой аналог лейцина с высоким поглощением опухолевыми клетками из-за увеличения в них интенсивности белкового обмена [19].

DOTA-конъюгированные пептиды/аналоги соматостатина (DOTA-NOC, DOTA-TOC и DOTA-TATE) имеют высокое сродство к рецепторам соматостатина, которые экспрессируются большинством нейроэндокринных опухолей (НЭО) [20]. Исследования меченых аналогов соматостатина начались еще 20 лет назад с появлением РФП ^{111}In -октреотида для скинтиграфии и ОЭКТ, но разработка с 2016 г. DOTA-конъюгированных пептидов привела к более широкому распространению этих исследований. Данные РФП связываются с рецептором соматостатина 2, но они также имеют различной степени сродство к другим подтипам рецепторов соматостатина [20]. Основное показание к исследованию с DOTA-пептидами – это высоко- ($\text{Ki-67} < 2\%$) и умеренно- ($\text{Ki-67} < 20\%$) дифференцированные НЭО, в том числе при отборе пациентов для радионуклидной терапии с ^{177}Lu -DOTA-пептидами – аналогами соматостатина [21]. Имеются новые данные о возможности визуализации с ^{68}Ga -DOTA-пептидами в кардиологии, в частности при саркоидозе сердца [22], для оценки постинфарктного воспаления миокарда [23], а также для оценки воспаления стенок артерий при атеросклерозе (исследование VISION) [24].

^{18}F -DOPA является маркером активности декарбоксилазы ароматических аминокислот в пресинаптических везикулах, позволяя оценивать доступность эндогенных катехоламинов. Этот РФП используется для выявления феохромоцитом и паранглиом, в том числе при их небольших размерах и нетипичной локализации [25].

РФП для оценки гипоксии – ^{18}F -FMISO (^{18}F -фтормизонидазол), ^{18}F -FAZA (^{18}F -фторазомицин-арабинозид) и ^{64}Cu -ATSM (^{64}Cu -диацетил-бис-метил-тиосемикарбазон) проникают через клеточные мембраны пассивной диффузией вследствие своей высокой липофильности. ПЭТ с этими РФП эффективна при глиомах, карциномах головы и шеи, немелкоклеточном раке легких, раке молочной железы, карциноме почек, в частности при планировании лучевой терапии [26].

^{18}F -FLT (фтортимидин) монофосфорилируется тимидинкиназой 1, причем этот процесс интенсифицируется во время S-фазы клеточного деления и таким образом отражает пролиферацию опухолевых клеток. Считается,

что FLT эффективно оценивает ранний ответ на химио- и лучевую терапию как при солидных, так и при гематологических новообразованиях [27]. Другими перспективными РФП в онкологии являются ^{68}Ga -FAPi (ингибитор белка активации фибробластов, в эксперименте демонстрирует высокое накопление при раке молочной железы, пищевода, легких, поджелудочной железы, опухолях головы и шеи, колоректальном раке) [28], ^{18}F -FES (фторэстрадиол, связывается с рецепторами эстрогена, эффективен для диагностики и молекулярной характеристики рака молочной железы) [29], ^{89}Zr -трастузумаб (связывается с рецептором 2-го типа эпидермального фактора роста HER2, что важно при определении типа рака молочной железы) [30] и ^{124}I (важен при дифференцированном раке щитовидной железы и биохимическом рецидиве при отрицательных результатах других визуализирующих методов) [31]. Наконец, важное практическое применение находит ^{18}F -NaF для поиска костных метастазов и первичных новообразований костной ткани. ПЭТ с данным РФП является более чувствительным методом, чем скintiграфия с остеотропными препаратами (например, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом), однако в настоящее время не может конкурировать с скintiграфией по объему и стоимости выполняемых исследований [32].

В XXI в. произошли значительные изменения в лечении двигательных расстройств и других заболеваний центральной нервной системы, не в последнюю очередь благодаря разработке новых РФП для нейровизуализации методами ПЭТ и ОЭКТ. Так, ^{123}I -йодфлупан является лигандом для пресинаптического переносчика дофамина (DAT). Уменьшение накопления этого РФП в полосатом теле коррелирует с пресинаптической дофаминергической дегенерацией, что позволяет использовать его для подтверждения характерной нигростриатальной дегенерации у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона и дифференциальной диагностики с эссенциальным тремором, лекарственным паркинсонизмом и синдромами паркинсонизма-плюс. Аналогичные показания к использованию (несмотря на другой механизм действия) имеет ^{18}F -DOPA [33]. Что касается постсинаптических рецепторов дофамина (в частности D_2), то их активность может быть визуализирована с помощью таких РФП, как ^{123}I -IBZM (йодобензамид) для ОЭКТ, ^{11}C -раклоприд, ^{18}F -фаллиприд или ^{18}F -десметоксифаллиприд для ПЭТ. В настоящее время их основное клиническое назначение – дифференциальная диагностика между идиопатической болезнью Паркинсона (при которой активность D_2 -рецепторов не изменена или компенсаторно повышена) и синдромами паркинсонизма-плюс (надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, при которых активность D_2 -рецепторов заметно снижена).

Необходимо отметить, что и ^{18}F -ФДГ остается полезным в нейровизуализации, в частности в дифференциальной диагностике деменций. Распределение ФДГ в головном мозге при болезни Альцгеймера отличается от других типов деменции, в частности при деменции с тельцами Леви, лобно-височной долевого дегенерации, сосудистой деменции, псевдодеменции [34]. Одним из признаков болезни Альцгеймера является отложение в головном мозге β -амилоида, для его идентификации используются такие РФП, как ^{18}F -FDDNP, ^{11}C -PIB, ^{18}F -фторбетабен, флорбетапир и флуотометамол [35]. ПЭТ с этими РФП рекомендуется при стойких или необъяснимых прогрессирующих когнитивных нарушениях, когда имеются лишь некоторые клинические

критерии болезни Альцгеймера. В этих случаях как положительные, так и отрицательные результаты существенно влияют на лечебную стратегию у пациентов [36].

Важную роль в радионуклидной визуализации опухолей головного мозга играют меченые аминокислоты, поскольку в обычных условиях они, в отличие от глюкозы, практически не накапливаются ни в мозге, ни в зонах воспаления. В то же время некоторые аминокислоты (как и глюкоза) являются источниками энергии и анаболическими предшественниками при различных опухолях. Такие РФП, как ^{11}C -MET (метионин), ^{18}F -FET (тирозин), ^{18}F -FACBC (флуцикловин) и ^{18}F -FDOPA, позволяют идентифицировать первичные и метастатические опухоли головного мозга, проводить мониторинг терапии, определять рецидив опухоли (дифференциация истинного рецидива заболевания от псевдопрогрессии и постлучевого некроза), планировать биопсию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию [37].

Наконец, в кардиологии двухэтапная ПЭТ с перфузионным ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ/тетрофосмин, $^{13}\text{NH}_3$ или ^{82}Rb -хлорид) и метаболическим (^{18}F -ФДГ) РФП остается «золотым стандартом» в оценке объема жизнеспособного миокарда, поскольку при этом исследовании визуализируются два наиболее ранних этапа ишемического каскада. ^{18}F -ФДГ играет важную роль при диагностике эндокардита, инфицирования имплантированных устройств, воспаления эндотелия при атеросклерозе. Из новых РФП для оценки клеточной перфузии миокарда большие надежды возлагаются на ^{18}F -фторпиридаз, имеющий близкую к оптимальной (линейной) зависимость уровня накопления от величины миокардиального кровотока [38]. Безусловным преимуществом перфузионной ПЭТ у пациентов с ишемической болезнью сердца остается возможность количественной оценки миокардиального кровотока и резерва, что обретает дополнительную важность при сбалансированном трехсосудистом поражении и диффузном поражении микроциркуляторного русла при интактных эпикардиальных артериях [39].

Достижения радионуклидных методов терапии, хирургии и тераностики

В радионавигационной хирургии активно используются портативные детекторы гамма-излучения (гамма-зонды), позволяющие непосредственно во время операции обнаружить образования, накопившие предварительно введенный РФП. Первоначально метод использовался для поиска аденом паращитовидных желез, в настоящее время основная точка приложения данного метода – локализация сторожевых лимфоузлов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -нанокolloидом (при меланоме, раке молочной железы, опухолях головы и шеи) и скрытых очагов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -макроагрегатами (при раке молочной железы, легких и щитовидной железы) [40]. За последнее десятилетие произошло значительное развитие технологии бимодальных проб, сочетающих датчики гамма-излучения (их преимущество – визуализация наиболее глубоких структур) и флуоресценции (оптической визуализации, используемой при роботизированной хирургии) [41]. При оптической визуализации в сочетании с ПЭТ используются флуоресцентные белковые молекулы, излучение Черенкова, ближний инфракрасный свет и квантовые точки (фрагменты полупроводников, например, кадмий-теллуридов или кадмий-селеновых). Соединения, излучающие свет в ближнем инфракрасном и инфракрасном спектре (700–900 нм), наиболее эффективны,

поскольку такое излучение имеет наибольшую пенетрацию тканей *in vivo* (4–12 мм) [41]. Это позволяет использовать навигацию гибридными зондами как при открытых, так и при лапароскопических операциях. Дальнейшее совмещение возможностей нескольких методов (интеграция гибридных зондов с хирургическими навигационными системами, трехмерная флуоресцентная томография, сопоставление с данными оптической когерентной томографии и ультразвукового исследования, новые программные решения для хирургической навигации с технологиями дополненной реальности), безусловно, приведет к значительным изменениям практической хирургии [42].

Еще одной активно развивающейся сферой ЯМ является технология тераностики. Этот подход предполагает использование одного и того же лиганда для диагностических и терапевтических целей. При этом для диагностики лиганд метят гамма- или позитрон-излучающим изотопом, а для последующей прицельной терапии – β^- - или α -излучающим изотопом [43]. Этот подход широко использовался задолго до самого появления термина «тераностика», а именно при лечении заболеваний щитовидной железы – первой тераностической парой стал диагностический гамма-эмиттер ^{123}I и терапевтический β^- -эмиттер ^{131}I . Другие знаковые тераностические пары – мета-йод-бензилгуанидин (MIBG), меченный ^{123}I для диагностики и ^{131}I для лечения феохромоцитом/нейробластом, бифосфонаты, меченные $^{99\text{mTc}}$ (HDP) для диагностики и ^{188}Re (HEDP) для паллиативной терапии костных метастазов, и DOTATATE, меченный ^{68}Ga для диагностики и $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ для пептид-рецепторной радионуклидной терапии (PRRT) НЭО желудочно-кишечного тракта, имеющих положительный соматостатин-рецепторный статус (STTR+) [44]. Аналогичная пара образовалась с использованием РФП на основе изотопа лютеция ^{177}Lu -PSMA для лечения рака предстательной железы [45]. Несмотря на более широкое использование β^- -эмиттеров (^{177}Lu и ^{90}Y), α -излучатели (^{225}Ac

и ^{211}At) имеют преимущество в виде меньшей проникающей способности и как следствие – возможности достичь наибольшей поглощенной дозы облучения в опухолевых очагах без излишнего облучения окружающих тканей, что приводит к лучшему ответу на терапию и снижению частоты тяжелых побочных эффектов [46, 47].

Заключение

ЯМ и молекулярная визуализация представляют собой универсальные парадигмы (использование меченных изотопами соединений и наблюдение за их распределением и эффектами в организме), что означает их неисчерпаемые возможности. Кроме того, методы ЯМ основаны на физиологических и биохимических процессах, протекающих в организме человека, и максимально приближены к ним. Будущее этой чрезвычайно перспективной медицинской отрасли в России зависит от развития радиофармацевтики и внедрения в практику новых РФП, обеспечения радиодиагностических подразделений современным оборудованием, а также уменьшения бюрократического бремени при регистрации в России новых препаратов, приборов и технологий. Крайне важным является сохранение нынешней многолетней практики приготовления РФП непосредственно в лабораториях с использованием генераторов изотопов или циклотронов. Области применения мультимодальной визуализации с использованием постоянно развивающихся ПЭТ- и ОЭКТ-технологий, безусловно, будут расширяться. Наконец, появление новых систем для получения изображений всего тела, бимодальных зондов, новых детекторов излучения крайне важно для улучшения точности выполняемых процедур в рамках концепции персонализированной диагностики и терапии, объединяемых понятием тераностики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография
НЭО – нейроэндокринные опухоли
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат

ЯМ – ядерная медицина
CZT – кадмий-цинк-теллуридные (детекторы)
PSMA – простатспецифический мембранный антиген
TOF – времяпролетная технология
 ^{18}F -ФДГ – фтор-18-дезоксиглюкоза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J.* 1923;17(4-5):439-45. doi: 10.1042/bj0170439
- Blumgart HL, Yens OC. Studies on the velocity of blood flow: I. The Method Utilized. *J Clin Invest.* 1927;4(1):1-13. doi: 10.1172/JCI100106
- Patton DD. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1362-5.
- Hahn LA, Hevesy GC, Lundsgaard EC. The circulation of phosphorus in the body revealed by application of radioactive phosphorus as indicator. *Biochem J.* 1937;31(10):1705-9. doi: 10.1042/bj0311705
- Hahn LA, Hevesy GC, Rebbe OH. Do the potassium ions inside the muscle cells and blood corpuscles exchange with those present in the plasma? *Biochem J.* 1939;33(10):1549-58. doi: 10.1042/bj0331549
- Бочкарев В.В., Брежнева Н.Е., Кулиш Е.Е. Прогресс в области получения и производства изотопов. *Атомная энергия.* 1969;26(2):106-14 [Bochkarev VV, Brezhneva NE, Kulish EE. Progress in the production and production of isotopes. *Atomic Energy.* 1969;26(2):106-14 (In Russ.)].
- McKillop JH. Thallium 201 scintigraphy. *West J Med.* 1980;133(1):26-43.
- Чазов Е.И., Крамер А.А., Эвентов А.З., и др. Прямая визуальная диагностика острого инфаркта миокарда с пирофосфатом $^{99\text{mTc}}$. *Терапевтический архив.* 1977;49(6):12-6 [Chazov EI, Kramer AA, Eventov AZ, et al. Direct visual diagnosis of acute myocardial infarction with $^{99\text{mTc}}$ pyrophosphate. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 1977;49(6):12-6 (In Russ.)].
- Соловьев В.В., Попов В.Г., Сергиенко В.Б., и др. Радионуклидная диагностика больных острым инфарктом миокарда. *Тезисы докладов IX Всемирного конгресса кардиологов.* 1982;1:0667 [Soloviev VV, Popov VG, Sergienko VB, et al. Radionuclide diagnostics of patients with acute myocardial infarction. *Abstracts of the IX World Congress of Cardiology.* 1982;1:0667 (In Russ.)].
- van Sluis J, de Jong J, Schaar J, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *J Nucl Med.* 2019;60(7):1031-6. doi: 10.2967/jnumed.118.215418
- Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47(1):51-60. doi: 10.1007/s00259-019-04452-y

12. Badawi RD, Shi H, Hu P, et al. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner. *J Nucl Med*. 2019;60(3):299-303. doi: 10.2967/jnumed.119.226498
13. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, et al. Appropriate Use Criteria for 18F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. *J Nucl Med*. 2017;58(12):2026-37. doi: 10.2967/jnumed.117.197988
14. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x
15. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. 68Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688-97. doi: 10.1021/bc200279b
16. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):678-88. doi: 10.1007/s00259-016-3573-4
17. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):e696-e708. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30604-1
18. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014-24. doi: 10.1007/s00259-017-3670-z
19. Nanni C, Zannoni L, Bach-Gansmo T, et al. [18F]Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging—version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;47(3):579-91. doi: 10.1007/s00259-019-04614-y
20. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):2004-10. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3
21. Hutton BF, Erlandsson K, Thielemans K. Advances in clinical molecular imaging instrumentation. *Clin Transl Imaging*. 2018;6(1):31-45. doi: 10.1007/s40336-018-0264-0
22. Gormsen LC, Haraldsen A, Kramer S, et al. A dual tracer ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT pilot study for detection of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res*. 2016;6(1). doi: 10.1186/s13550-016-0207-6
23. Tarkin JM, Calcagno C, Dweck MR, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET Identifies Residual Myocardial Inflammation and Bone Marrow Activation After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2489-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.052
24. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET Compared to [¹⁸F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1774-91. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060
25. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(10):2112-37. doi: 10.1007/s00259-019-04398-1
26. Lopci E, Grassi I, Chiti A, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(4):365-84.
27. Bollineni VR, Kramer GM, Jansma EP, et al. A systematic review on [¹⁸F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016;55:81-97. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.018
28. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(6):801-05. doi: 10.2967/jnumed.119.227967
29. Chae SY, Ahn SH, Kim S-B, et al. Diagnostic accuracy and safety of 16α-[¹⁸F]fluoro-17β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):546-55. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30936-7
30. Bensch F, Brouwers AH, Lub-de Hooge MN, et al. ⁸⁹Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2300-06. doi: 10.1007/s00259-018-4099-8
31. Santhanam P, Taieb D, Solnes L, et al. Utility of I-124 PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):645-51. doi: 10.1111/cen.13306
32. Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, et al. Correction to: ¹⁸F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;45(2):322. doi: 10.1007/s00259-017-3874-2
33. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1885-912. doi: 10.1007/s00259-020-04817-8
34. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(9):1509-25. doi: 10.1007/s00259-018-4035-y
35. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1316-22. doi: 10.2967/jnumed.116.174615
36. de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1062. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1346
37. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;46(3):540-57. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9
38. Davidson CQ, Phenix CP, Tai TC, et al. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(3):200-27.
39. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1187-226. doi: 10.1007/s12350-016-0522-3
40. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;46(3):623-37. doi: 10.1007/s00259-018-4235-5
41. Seibold U, Wängler B, Schirmacher R, et al. Bimodal Imaging Probes for Combined PET and OI: Recent Developments and Future Directions for Hybrid Agent Development. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-13. doi: 10.1155/2014/153741
42. van Leeuwen FWB, van Oosterom MN, Meershoek P, et al. Minimal-Invasive Robot-Assisted Image-Guided Resection of Prostate-Specific Membrane Antigen-Positive Lymph Nodes in Recurrent Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2019;44(7):580-81. doi: 10.1097/rlu.0000000000002600
43. Langbein T, Weber WA, Eiber M. Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 2019;60(Suppl. 2):13S-9S. doi: 10.2967/jnumed.118.220566
44. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med*. 2017;376(2):125-35. doi: 10.1056/nejmoa1607427
45. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536-44. doi: 10.1007/s00259-019-04485-3
46. Navalkisoor S, Grossman A. Targeted Alpha Particle Therapy for Neuroendocrine Tumours: The Next Generation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology*. 2018;108(3):256-64. doi: 10.1159/000494760
47. Zustovich F, Barsanti R. Targeted α Therapies for the Treatment of Bone Metastases. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):74. doi: 10.3390/ijms19010074

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2020



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-ангиопульмонографические соотношения при тромбоэмболии легочной артерии

Е.С. Мазур^{✉1}, В.В. Мазур¹, Р.М. Рабинович², М.А. Бачурина²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние особенностей обструкции сосудистого русла малого круга на клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материалы и методы. В исследование включены 127 пациентов с ТЭЛА, верифицированной при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных сосудов. Среди них 57 пациентов с ТЭЛА высокого риска, 39 – промежуточного риска и 31 – низкого риска. Определялись уровень и индекс обструкции легочной артерии (ЛА).

Результаты. Средние величины индекса обструкции ЛА у больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска равнялись 42,5%, а у больных низкого риска – 12,5% ($p < 0,001$). У 80,7% больных ТЭЛА высокого риска отмечалась обструкция ствола или главных ветвей ЛА, у 92,3% больных промежуточного риска – обструкция главных или долевых ветвей, у 93,5% больных низкого риска – долевых или сегментарных ветвей ЛА. Инфаркт легкого выявлен у 89,2% больных с обструкцией сегментарных ветвей ЛА и лишь у 28,0% больных – без обструкции на этом уровне ($p < 0,001$).

Заключение. Гемодинамические нарушения при ТЭЛА возникают при индексе обструкции ЛА более 30%. Развитие обструктивного шока ассоциируется с поражением ствола ЛА, развитие инфаркта легкого – с поражением сегментарных ветвей ЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, индекс обструкции легочной артерии, шок, инфаркт легкого

Для цитирования: Мазур Е.С., Мазур В.В., Рабинович Р.М., Бачурина М.А. Клинико-ангиопульмонографические соотношения при тромбоэмболии легочной артерии. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 363–368. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200674

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and angiopulmonographic association in pulmonary embolism

Evgeniy S. Mazur^{✉1}, Vera V. Mazur¹, Robert M. Rabinovich², Mariya A. Bachurina²

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Tver Regional Hospital, Tver, Russia;

Abstract

Aim. To detect the effect of the feature of the pulmonary vascular obstruction on the clinical manifestations of pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. The 127 patients with PE were included in this study. PE verified with multidetector computed tomography with pulmonary angiography. Among them were 57 patients with high-risk PE, and 39 patients with intermediate-risk PE and 31 patients with low-risk PE. The pulmonary artery obstruction index and the obstruction level were determined.

Results. The mean values of the pulmonary artery obstruction index in high and intermediate risk patients were 42.5%, and in low risk patients – 12.5% ($p < 0.001$). The trunk or main branches obstruction was in 80.7% of high-risk PE patients, the main or lobar branches obstruction – in 92.3% of intermediate-risk patients and lobar or segmental branches obstruction – in 93.5% of low-risk patients. Pulmonary infarction was detected in 89.2% of patients with the segmental branches obstruction and with another level of obstruction – in 28.0% of patients only ($p < 0.001$).

Conclusion. The hemodynamic disorder in pulmonary embolism associate with the pulmonary artery obstruction index of more than 30%. The development of obstructive shock is associated with the pulmonary artery trunk obstruction, and the development of pulmonary infarction associated with the segmental branches obstruction.

Keywords: pulmonary embolism, pulmonary artery obstruction index, shock, pulmonary infarction

For citation: Mazur ES, Mazur VV, Rabinovich RM, Bachurina MA. Clinical and angiopulmonographic association in pulmonary embolism. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 363–368. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200674

Введение

Клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) складывается из признаков гемодинамических нару-

шений и легочной симптоматики, связанной с появлением инфаркта легкого и развитием, в случае его инфицирования, инфарктной пневмонии. Выраженность гемодинамических расстройств положена в основу классификации Европей-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Мазур Евгений Станиславович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ. Тел.: +7(903)695-90-92; e mail: mazur-tver@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8879-3791

Мазур Вера Вячеславовна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0003-4818-434X

Рабинович Роберт Михайлович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением с палатой интенсивной терапии и реанимации ГБУЗ ТО ОКБ. ORCID: 0000-0002-1562-6212

Бачурина Мария Анатольевна – врач-пульмонолог отделения аллергологии-иммунологии с пульмонологическими койками ГБУЗ ТО ОКБ. ORCID: 0000-0002-5556-3076

✉ Evgeniy S. Mazur. E mail: mazur-tver@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8879-3791

Vera V. Mazur. ORCID: 0000-0003-4818-434X

Robert M. Rabinovich. ORCID: 0000-0002-1562-6212

Mariya A. Bachurina. ORCID: 0000-0002-5556-3076

ского кардиологического общества, выделяющей ТЭЛА высокого (30-дневная летальность более 15%), промежуточного (1–15%) и низкого (менее 1%) риска [1]. Критерием высокого риска при ТЭЛА служит шок или артериальная гипотензия длительностью более 15 мин, промежуточного – признаки перегрузки правого желудочка (ПЖ) и/или выявление маркеров миокардиального некроза. При отсутствии указанных критериев риск смерти при ТЭЛА оценивается как низкий.

Представленные в литературе данные позволяют считать, что гемодинамические нарушения развиваются при «массивной» ТЭЛА с вовлечением ствола и главных ветвей легочной артерии (ЛА), в то время как легочные осложнения, в частности инфаркт легкого, развиваются при поражении ее периферических ветвей. Так, по данным М. Vedovati и соавт. [2], индекс обструкции у больных ТЭЛА с дисфункцией ПЖ в среднем равен 40%, а у больных без признаков перегрузки ПЖ – 24%. В работе С.В. Немирова и соавт. [3] легочно-плевральные осложнения при компьютерной томографии (КТ) выявлены у 57,84% обследованных больных ТЭЛА, причем у всех этих больных имела место тромбоэмболическая обструкция периферических ветвей ЛА. Авторы подчеркивают, что ни у кого из больных с изолированной обструкцией ствола или магистральных ветвей ЛА инфарктов легкого не выявлено.

Однако в литературе представлена и другая точка зрения, согласно которой инфаркты легкого обычно встречаются при средней или тяжелой форме ТЭЛА, а при малых формах ТЭЛА эмболы почти никогда не приводят к инфаркту, поскольку между мелкими ветвями ЛА и бронхиальными артериями функционирует достаточное количество анастомозов [4].

Цель исследования – изучить взаимосвязь между особенностями обструкции сосудистого русла малого круга и клиническими проявлениями ТЭЛА, т.е. тяжестью гемодинамических расстройств и частотой развития инфаркта легкого.

Материалы и методы

В исследование включены 127 больных ТЭЛА, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная клиническая больница», г. Тверь, в 2016–2017 гг. Госпитализированы в состоянии шока 57 (44,9%) пациентов, с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема ST» – 11 (8,7), остальным 59 (46,5%) пациентам первоначально выставлен диагноз пневмонии.

Возраст включенных в исследование больных варьировал от 20 до 92 лет и в среднем равнялся 59,0 [51,0; 66,0] года. Мужчин и женщин – практически поровну (46,5 и 53,5%). У большинства больных имелись факторы риска ТЭЛА, в частности недавно перенесенная операция или травма (39,4%), венозный тромбоэмболизм в анамнезе (23,6%), хроническая сердечная недостаточность (12,6%), онкологические заболевания (10,2%). Из заболеваний, не ассоциированных с риском развития ТЭЛА, достаточно часто встречались сахарный диабет 2-го типа (14,2%) и хронические obstructивные заболевания легких (14,2%), реже – ишемическая болезнь сердца (9,4%).

Всем больным проводилась мультиспиральная КТ с контрастированием легочных сосудов, по результатам которой и диагностировали ТЭЛА. Исследование проводилось на аппарате «Phillips Briliants» с использованием контраста сканлюкс, вводимого в объеме 100–300 мл внутривенно бо-

люсом. Прямыми ангиографическими критериями острой ТЭЛА считались центральный дефект контрастирования всего просвета сосуда (окклюзия), а также центрально расположенный частичный дефект контрастирования, окруженный контрастным веществом в поперечном или продольном сечении сосуда, или пристеночный частичный дефект контрастирования, образующий острые углы со стенкой сосуда [5, 6].

Для интегральной оценки результатов исследования рассчитывался индекс обструкции по балльной системе Qanadli [7]. Индекс обструкции выражался в процентах к максимально возможному значению, т.е. к 40 баллам, что соответствует полной окклюзии ствола или обеих главных ветвей ЛА [7]. Кроме того, учитывался уровень обструкции, т.е. наличие тромбоэмболов в стволе, главных, долевых и сегментарных ветвях ЛА.

Инфаркт легкого диагностировался при наличии инфильтрата треугольной формы, расположенного субплеврально, с основанием, обращенным к грудной стенке. При выявлении зоны перифокального воспаления и сглаживании контуров очага предполагали инфицирование зоны инфаркта и развитие инфарктной пневмонии [5].

Всем больным, госпитализированным в состоянии шока или с подозрением на острый коронарный синдром, при поступлении проведено определение уровня высокочувствительного тропонина I в крови. Такое же исследование выполнено после проведения мультиспиральной КТ всем больным ТЭЛА, у которых исходно диагностирована пневмония.

Обследованных больных разделили на 3 группы: группу больных ТЭЛА высокого риска (57 пациентов), промежуточного (39 пациентов) и низкого (31 пациент). При частотном анализе межгрупповых различий использовался критерий χ^2 , при сравнении средних значений – критерий Краскела–Уоллиса. Средние величины количественных признаков представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Кроме того, проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic), позволяющий выявить значение количественного признака, разделяющего объекты исследования на 2 качественно различающиеся группы. Цель такого анализа – выявление значения индекса обструкции, позволяющего разделить больных ТЭЛА с гемодинамическими нарушениями и без таковых, а также больных ТЭЛА высокого риска и промежуточного риска.

Результаты

В табл. 1 представлено распределение обследованных больных ТЭЛА в зависимости от риска летального исхода, наличия инфаркта легкого и локализации тромбоэмболов. Представленные данные свидетельствуют что у 50 (39,4%) больных имела место изолированная обструкция ЛА, т.е. обструкция только ствола (5 пациентов), главных (14), долевых (5) или сегментарных (26) ветвей. У остальных 77 (60,6%) пациентов отмечалась обструкция ЛА на нескольких уровнях. Верхний уровень обструкции (изолированной или сочетающейся с поражением нижележащих ветвей) у 14 (11,0%) пациентов соответствовал стволу ЛА, у 55 (41,3%) – главным ветвям, у 32 (25,2%) – долевым и у 26 (20,5%) – сегментарным ветвям ЛА.

Между верхним уровнем обструкции и тяжестью гемодинамических расстройств выявлена статистически значимая связь ($p < 0,001$), которую раскрывают данные, представленные в табл. 2. Так, верхний уровень обструкции на уровне

Таблица 1. Распределение больных ТЭЛА в зависимости от риска летального исхода, наличия инфаркта легкого и локализации тромбозов

Локализация тромбозов	Риск летального исхода			Всего
	высокий	промежуточный	низкий	
Только ствол ЛА	5 (0)	0	0	5 (0)
Ствол и главные ветви	2 (1)	0	0	2 (1)
Ствол и долевые ветви	1 (0)	0	0	1 (0)
Ствол, главные и долевые ветви	3 (1)	0	0	3 (1)
Ствол и сегментарные ветви	2 (0)	0	0	2 (0)
Ствол, главные, долевые и сегментарные ветви	0	1 (1)	0	1 (1)
Только главные ветви	12 (0)	1 (0)	1 (1)	14 (1)
Главные и долевые ветви	11 (3)	11 (4)	1 (1)	23 (8)
Главные, долевые и сегментарные ветви	7 (6)	8 (8)	0	15 (14)
Главные и сегментарные ветви	3 (2)	0	0	3 (2)
Только долевые ветви	2 (0)	2 (2)	1 (1)	5 (3)
Долевые и сегментарные ветви	7 (6)	14 (11)	6 (6)	27 (23)
Только сегментарные ветви	2 (2)	2 (2)	22 (22)	26 (26)
Всего	57 (21)	39 (28)	31 (31)	127 (80)

Примечание. В скобках указано число больных с инфарктом легкого.

ствола ЛА относительно часто встречался у больных ТЭЛА высокого риска, очень редко – у больных промежуточного риска и не встречался вовсе у больных низкого риска. Обструкция главных ветвей при ТЭЛА высокого и промежуточного риска имела место более чем у 1/2 больных, а при ТЭЛА низкого риска отмечалась в единичных случаях. Напротив, верхний уровень обструкции на уровне сегментарных артерий отмечался у подавляющего большинства больных ТЭЛА низкого риска и в единичных случаях у больных высокого и промежуточного риска. Обобщая представленные в табл. 2 данные, можно сказать, что для больных ТЭЛА высокого риска характерна обструкция с верхним уровнем в стволе или главных ветвях ЛА (80,7%), для больных промежуточного риска – в главных или долевых (92,3%), а для больных низкого риска – в долевых или сегментарных (93,5%). Таким образом, снижение уровня обструкции при ТЭЛА ассоциируется с уменьшением тяжести гемодинамических расстройств и риска летального исхода.

Несмотря на различия в преимущественной локализации верхнего уровня обструкции, индекс обструкции у больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска в среднем не различался и более чем в 3 раза превосходил показатель больных ТЭЛА низкого риска. Резко выраженные различия средних величин индекса обструкции у больных высокого и промежуточного риска, с одной стороны, и больных низкого риска – с другой, указывают на наличие точки разделения больных ТЭЛА с гемодинамическими нарушениями (шок или перегрузка ПЖ) и без таковых. Характеристическая кривая (ROC-кривая); рис. 1, а, свидетельствует, что индекс обструкции, равный 30%, четко отделяет больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска от больных ТЭЛА низкого риска. Иначе говоря, такое значение индекса обструкции служит точкой разделения больных ТЭЛА с гемодинамическими нарушениями (шок или перегрузка ПЖ) и больных ТЭЛА без гемодинамических расстройств. Однако разделить больных ТЭЛА с тяжелыми (шок) и нетяжелыми (перегрузка ПЖ) гемодинамическими нарушениями по ве-

личине индекса обструкции не представляется возможным, поскольку ROC-кривая (рис. 1, б) идет практически по диагонали системы координат. Таким образом, развитие гемодинамических нарушений при ТЭЛА связано с величиной индекса обструкции, т.е. с выраженностью «механической» обструкции сосудистого русла малого круга, но тяжесть гемодинамических расстройств от величины индекса обструкции не зависит.

Однако наиболее выраженными оказались межгрупповые различия в среднем уровне тропонина I. В группе больных ТЭЛА высокого риска уровень тропонинов отмечался на порядок больше, чем у больных промежуточного риска, а у последних – на порядок больше, чем у больных низкого риска.

Возвращаясь к данным о распределении больных ТЭЛА в зависимости от локализации тромбозов (см. табл. 1), отметим, что сочетание обструкции сегментарных и вышележащих ветвей отмечено у 48 (37,8%) пациентов. При этом обструкция сегментарных ветвей выявлена у 3 (21,4%) из 14 пациентов с верхним уровнем обструкции на уровне ствола ЛА, у 18 (32,7%) из 55 больных с обструкцией на уровне главных ветвей и у 27 (84,4%) из 32 больных с обструкцией на уровне долевых ветвей ($p < 0,001$). Таким образом, поражение сегментарных ветвей при ТЭЛА отмечается тем чаще, чем ниже локализуется верхний уровень обструкции.

В общей сложности обструкция сегментарных ветвей ЛА (как изолированная, так и в сочетании с обструкцией на вышележащем уровне) имела место у 74 (58,3%) больных. У 66 (89,2%) из них выявлен инфаркт легкого. При этом у 50 больных без обструкции сегментарных ветвей ЛА инфаркт легкого диагностирован лишь в 14 (28,0%) случаях ($p < 0,001$). Это означает, что развитие инфаркта легкого при ТЭЛА ассоциируется с обструкцией сегментарных ветвей ЛА.

Обсуждение

Особенности формирования контингента обследованных исключают возможность экстраполяции ряда полученных

Таблица 2. Локализация верхнего уровня обструкции, индекс обструкции и уровень тропонинов у больных ТЭЛА разного риска

Показатель	Риск летального исхода		
	высокий (n=57)	промежуточный (n=39)	низкий (n=31)
Верхний уровень обструкции, абс. (%)			
• Ствол	13 (22,8)	1 (2,6) *	0 (0,0) *
• Главные ветви	33 (57,9)	20 (51,3)	2 (6,5) **
• Долевые ветви	9 (15,8)	16 (41,0) *	7 (22,6)
• Сегментарные ветви	2 (3,5)	2 (5,1)	22 (71,0)**
Индекс обструкции, %	42,5 [30,0; 50,0]	42,5 [28,8; 50,0]	12,5** [10,0; 22,5]
Тропонин I, нг/л	264 [233; 319]	19,5* [11,3; 63,3]	2,50** [1,75; 4,00]

*Статистически значимое различие с группой больных ТЭЛА высокого риска; **статистически значимое различие с группой больных промежуточного риска.

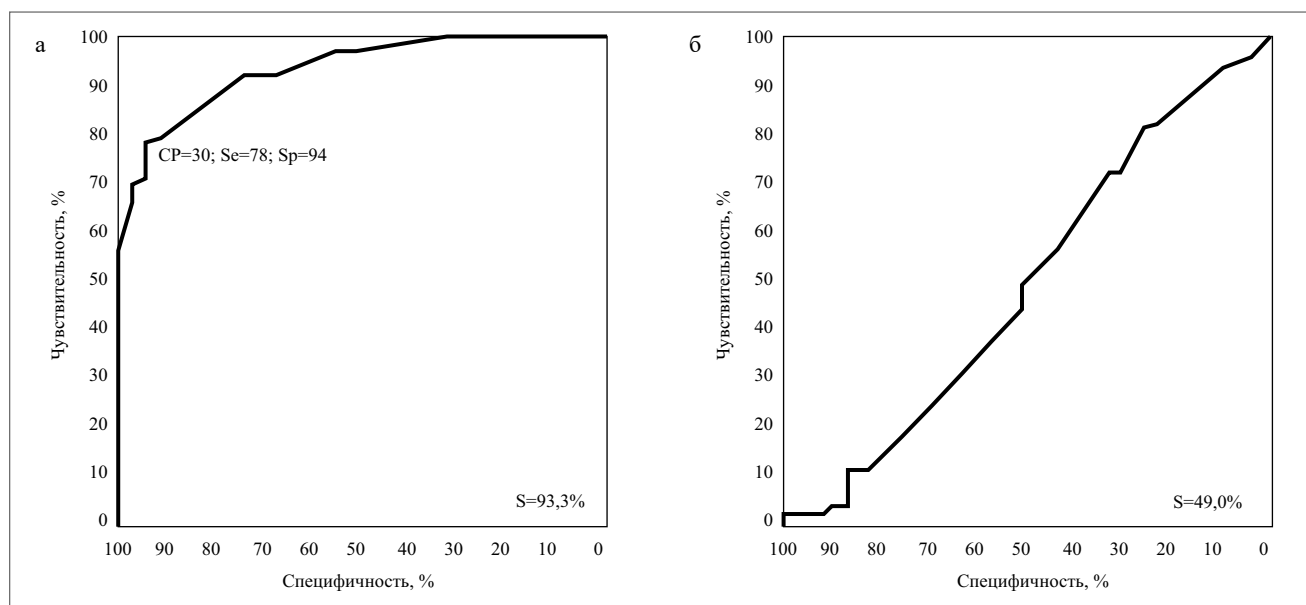


Рис. 1, а, б. Характеристические кривые (ROC-кривые) использования индекса обструкции для разделения больных ТЭЛА с гемодинамическими нарушениями и без таковых (а) и больных ТЭЛА с тяжелыми (шок) и менее тяжелыми (перегрузка ПЖ) гемодинамическими расстройствами (б).

Примечание. CP (cut-off point) – точка разделения, Se (sensitivity) – чувствительность, Sp (specificity) – специфичность, S – площадь под характеристической кривой.

в настоящем исследовании результатов на генеральную совокупность больных ТЭЛА. Так, численность сформированных групп ни в коей мере не отражает истинную частоту развития гемодинамических нарушений при ТЭЛА, а частота выявления инфаркта легкого у больных ТЭЛА низкого и промежуточного риска не отражает истинную частоту развития этого осложнения у данной категории пациентов. В то же время частота выявления инфаркта легкого у больных ТЭЛА высокого риска, скорее всего, близка к действительной распространенности этого осложнения, поскольку в исследование включались все госпитализированные больные ТЭЛА, приведшей к развитию шока. Репрезентативными можно считать данные о локализации тромбоэмболов и индексе обструкции у больных ТЭЛА разного риска, а также данные о соотношении уровня тропонинов у больных без гемодинамических расстройств и с гемодинамическими нарушениями разной степени выраженности. С этого вопроса мы и начнем обсуждение полученных результатов.

Повышение уровня тропонинов в крови больных ТЭЛА связано с повреждением миокарда ПЖ [8] из-за его острой перегрузки при внезапном повышении сосудистого сопротивления малого круга кровообращения [9]. Чем выше сосудистое сопротивление, тем тяжелее гемодинамическая перегрузка ПЖ и выше уровень тропонинов в крови. По данным настоящего исследования, у больных ТЭЛА без признаков перегрузки ПЖ уровень высокочувствительных тропонинов был в пределах нормальных значений, у больных с перегрузкой ПЖ – превышал норму в 10 раз, а у больных с шоком – почти в 100 раз. Это означает, что у больных ТЭЛА высокого риска сосудистое сопротивление малого круга выше, чем у больных промежуточного риска, а у последних – выше, чем у больных низкого риска.

Различия в уровне тропонинов между больными ТЭЛА промежуточного и низкого риска соответствуют различиям индекса обструкции, средняя величина которого у больных промежуточного риска (42,5%) в 3,5 раза больше, чем у

больных низкого риска (12,5%). Отметим, что очень близкие значения индекса обструкции у больных с перегрузкой ПЖ и без таковой получены в работе М. Vedovati и соавт. – 40 и 24% [2]. Однако средние величины индекса обструкции у больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска были одинаковыми (42,5 и 42,5%), в то время как уровень тропонинов различался более чем в 10 раз (264 и 19,5 нг/л). Таким образом, индекс обструкции не единственный фактор, определяющий тяжесть перегрузки ПЖ при ТЭЛА.

Повышение сосудистого сопротивления малого круга при ТЭЛА связано, во-первых, с механической обструкцией просвета сосудов занесенными в ЛА тромбозмболами; во-вторых, с вазоконстрикторной реакцией, опосредованной выделением при ТЭЛА тромбоксана А₂ и серотонина [10]. При одинаковой механической обструкции артериального русла более выраженную перегрузку ПЖ у больных ТЭЛА высокого риска можно объяснить только более выраженной вазоконстрикторной реакцией, приводящей к более выраженному повышению общего сосудистого сопротивления малого круга. Тот факт, что при одинаковом индексе обструкции поражение ствола ЛА у больных ТЭЛА высокого риска отмечалось почти в 10 раз чаще, чем у больных промежуточного риска, позволяет предполагать, что именно обструкция ствола ЛА служит причиной развития резко выраженной вазоконстрикторной реакции при ТЭЛА.

Развитие инфаркта легкого, напротив, ассоциируется с поражением сегментарных ветвей ЛА. Напомним, что в настоящем исследовании инфаркт легкого выявлен у 89,2% больных с обструкцией сегментарных ветвей ЛА и лишь у 28,0% больных без обструкции на этом уровне. Однако поражение сегментарных артерий, скорее всего, служит не причиной, а предпосылкой развития инфаркта легкого.

Известно, что инфаркт легкого развивается в зоне кровоснабжения окклюзированной тромбом ветви ЛА за счет пропитывания легочной ткани кровью, поступающей из капиллярного русла бронхиальных артерий [11]. Каждая сегментарная артерия снабжает кровью примерно 10% легкого, что позволяет ожидать при ее обструкции появления достаточно обширного легочного инфильтрата. Однако размеры инфаркта легкого на компьютерных томограммах

редко превышают 2–3 см [12], а площадь – 6–7 см² [11]. Более крупные участки уплотнения обычно обусловлены проекционным наложением теней нескольких мелких инфарктов [12–15]. Таким образом, развитие инфарктов легкого связано с обструкцией не сегментарных, а субсегментарных ветвей ЛА. Обструкция сегментарной артерии служит лишь предиктором высокого риска развития инфаркта в бассейне кровоснабжения одной из отходящих от нее субсегментарных ветвей.

Проведенное исследование показало, что поражение сегментарных ветвей отмечается тем чаще, чем ниже расположен верхний уровень обструкции. Так, при тромбоэмболии ствола ЛА дефекты наполнения сегментарных ветвей выявлены в 21,4% случаев, при тромбоэмболии главных ветвей – в 31,8%, долевых – в 80,0%. То есть, чем меньше исходный размер тромбозмбола (и, соответственно, ниже верхний уровень обструкции), тем мельче отщепляющиеся от него фрагменты и тем чаще они достигают уровня сегментарных ветвей ЛА. Естественно предположить, что отмеченная закономерность распространяется и на субсегментарные артерии. Поэтому частота развития инфаркта легкого возрастает при снижении верхнего уровня обструкции ЛА. Напомним, что у больных с верхним уровнем обструкции на уровне ствола ЛА инфаркт легкого выявлен в 20,0% случаев, при верхнем уровне обструкции на уровне главных ветвей – в 52,3%, на уровне долевых – в 80,0%, а на уровне сегментарных ветвей – в 100%.

Заключение

Гемодинамические нарушения при ТЭЛА возникают при обструкции тромбозмболами не менее 30% артериального круга малого круга, причем развитие обструктивного шока ассоциируется с поражением ствола ЛА и резко выраженным повышением уровня тропонинов в крови. Развитие инфаркта легкого ассоциируется с поражением сегментарных артерий, как с изолированным, так и сочетающимся с обструкцией вышележащих ветвей ЛА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ПЖ – правый желудочек

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ROC (receiver operating characteristic)-кривая – характеристическая кривая

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
2. Vedovati MC, Becattini M, Agnelli G. Multidetector CT scan for pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012;142(6):1417–24. doi: 10.1378/chest.11-2739
3. Немирова С.В., Кацубо Л.Б., Кринина И.В., и др. Частота формирования легочно-плевральных осложнений острой тромбоэмболии легочных артерий по данным компьютерной томографии. *Медицинский альманах*. 2015;3(38):68–72 [Nemirova SV, Katsubo LB, Krinina IV, et al. The frequency of the formation of pulmonary and pleural complications of pulmonary embolism according to computed tomography. *Meditsinskii al'manakh*. 2015;3(38):68–72 (In Russ.)].
4. Тромбозмболия легочной артерии: руководство. Под ред. С.Н. Терешченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Pulmonary embolism: a guide. Ed. SN Tereshchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (In Russ.)].
5. Крукович А.А., Примаков Н.В., Захарчук Н.В., Мокшина М.В. Тромбозмболия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза. *Тихоокеанский мед. журн*. 2017;4:31–7 [Krukovich AA, Primak NV, Zacharchuk NV, Mokshina MV. Pulmonary thromboembolism: diagnostics and prognosis. *Tikhookeanskii med. zhurn*. 2017;4:31–7 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.31-37
6. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317–27. doi: 10.1056/NEJMoa052367
7. Qanadli SD, Hajjam MEI, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1415–20. doi: 10.2214/ajr.176.6.1761415
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421

9. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:567-75. doi: 10.2147/vhrm.s4861
10. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48(1):23-33. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00168-1
11. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001 [Savel'ev VS. Phlebology. A guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001 (In Russ.)].
12. Тюрин И.Е. Тромбоэмболия легочной артерии: возможности лучевой диагностики. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005;4:20-4 [Tyurin IE. Pulmonary embolism: radiation diagnostics. *Pulmonology and allergology.* 2005;4:20-4 (In Russ.)].
13. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1716-22. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938
14. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2012;18(1):20-6. doi: 10.1177/1076029611422363
15. Юдин А.Л., Учеваткин А.А., Афанасьева Н.И., и др. Методические особенности МДКТ-ангиографии и МДКТ-ангиопульмонографии. Медицинская визуализация. 2015;3:123-32 [Yudin AL, Uchevatkin AA, Afanas'eva NI, et al. Methodical features of MDCT angiography and MDCT angiopulmonography. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2015;3:123-32 (in Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2019



OMNIDOCTOR.RU

Особенности ультразвуковой визуализации папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита по данным соноэластографии

А.Р. Хачатрян¹, Г.Д. Варданян^{✉2}, Г.А. Аветисян², А.С. Чомоян³, С.Э. Багдасарян², К.А. Поркшеян²

¹Медицинский центр «Диалаб», Ереван, Армения;

²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения;

³Медицинский центр «Наири», Ереван, Армения

Аннотация

Цель. Определить особенности визуализации папиллярного рака щитовидной железы (ПРШЖ) на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) по данным соноэластографии.

Материалы и методы. Обследованы 155 больных (75 – ПРШЖ, 30 – АИТ, 20 – ПРШЖ на фоне АИТ, 30 больных с диффузными изменениями паренхимы ЩЖ) и 30 пациентов контрольной группы. Среди больных ПРШЖ было 68 (90,7%) женщин (средний возраст 46,7±13,12 года) и 7 (9,3%) мужчин (средний возраст – 48,1±4,05 года), среди больных ПРШЖ на фоне АИТ – 19 женщин (средний возраст 46,9±16,98 года) и 1 мужчина (22 года). Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах Toshiba Aplio-400 и Toshiba Aplio-500 (Япония) стандартным методом и с применением эластографии. Использовался поверхностный датчик с частотой 10–14 МГц. Проводился анализ ультразвукового изображения ЩЖ по системе TI-RADS. Для качественной оценки эластографической картины очагов ЩЖ применялась система оценки по визуальной стандартизированной системе Tsukuba–Ueno.

Результаты. По системе TI-RADS большинство узловых образований отнесено к категории 4. При ПР на фоне неизменной ЩЖ 4-я категория определена у 52 (69,3%) больных, при ПР на фоне АИТ – у 15 (75%). При определении качественных критериев по системе Tsukuba–Ueno большинство опухолей на фоне неизменной паренхимы и на фоне АИТ отнесено к типам 3б и 4. Однако раки на фоне АИТ составляют 95%, а на фоне неизменной паренхимы – 81,3%. Соноэластографические критерии паренхимы ЩЖ при АИТ с высокой степенью достоверности выше, чем в контрольной группе ($p<0,000$). При сравнительном анализе данных соноэластографии ЩЖ при ПР на фоне неизменной паренхимы и на фоне АИТ изменения по данным компрессионной эластографии статистически недостоверны. При эластографии сдвиговой волной соноэластографические критерии при ПР достоверно выше на фоне АИТ ($p<0,02$ при измерении в кПа, $p<0,01$ при измерении в м/с).

Заключение. Данные соноэластографии могут быть использованы в качестве дополнительных критериев в дифференциальной диагностике очаговых образований ЩЖ.

Ключевые слова: папиллярный рак, щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, соноэластография

Для цитирования: Хачатрян А.Р., Варданян Г.Д., Аветисян Г.А., Чомоян А.С., Багдасарян С.Э., Поркшеян К.А. Особенности ультразвуковой визуализации папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита по данным соноэластографии. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 369–375. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200675

ORIGINAL ARTICLE

Peculiarities of sonoelastographic imaging of thyroid papillary cancer in presence of autoimmune thyroiditis

Anna R. Khachatryan¹, Goar J. Vardanyan^{✉2}, Garnik A. Avetisyan², Aram S. Chomoyan³, Satenik E. Baghdasaryan², Kristina A. Porksheyanyan²

¹Medical Center “Dialab”, Yerevan, Armenia;

²Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

³Medical Center “Nairi”, Yerevan, Armenia

Abstract

Aim. To determine the features of visualization of papillary thyroid cancer (PTC) in presence of autoimmune thyroiditis (AIT) according to sonoelastography data.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Варданян Гоар Джанибековна** – д.м.н., проф. каф. лучевой диагностики ЕГМУ им. М. Гераци. Тел.: +374(91)53-05-01; e-mail: g.vardanyan11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1972-5373

Хачатрян Анна Рубиковна – врач-радиолог МЦ «Диалаб». ORCID: 0000-0003-1865-4144

Аветисян Гарник Араевич – к.м.н., доц., проректор по постдипломному и непрерывному образованию, зав. каф. лучевой диагностики ЕГМУ им. М. Гераци. ORCID: 0000-0001-8745-0060

Чомоян Арам Самвелович – эндокринный хирург Медицинского центра «Наири». ORCID: 0000-0001-9425-6733

Багдасарян Сатеник Эдуардовна – к.м.н., доц., рук. центра постдипломного и непрерывного образования, доц. каф. эндокринологии ЕГМУ им. М. Гераци. ORCID: 0000-0002-2632-9416

Поркшеян Кристина Аргашесовна – к.м.н., преподаватель каф. лучевой диагностики ЕГМУ им. М. Гераци. ORCID: 0000-0002-7227-0320

[✉]**Goar J. Vardanyan.** E-mail: g.vardanyan11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1972-5373

Anna R. Khachatryan. ORCID: 0000-0003-1865-4144

Garnik A. Avetisyan. ORCID: 0000-0001-8745-0060

Aram S. Chomoyan. ORCID: 0000-0001-9425-6733

Satenik E. Baghdasaryan. ORCID: 0000-0002-2632-9416

Kristina A. Porksheyanyan. ORCID: 0000-0002-7227-0320

Materials and methods. 155 patients were examined (75 – PTC, 30 – AIT, 20 – PTC in presence of AIT and 30 – with diffuse parenchymal changes) and 30 patients of the control group. Among patients with PTC 68 (90.7%) were represented by female (mean age 46.7 ± 13.12 years) and 7 (9.3%) – by male (average age – 48.1 ± 4.05 years) patients, PTC in presence of AIT – by 19 female (average age 46.9 ± 16.98 years) and 1 male (22 years) patients. Ultrasound investigation was performed with devices Toshiba Aplio-400 and Toshiba Aplio-500 (Japan) by the standard method and using elastography. A surface transducer with a frequency of 10–14 MHz was used. An analysis of the thyroid ultrasound image was performed in correspondence with TI-RADS. For a qualitative assessment of the elastographic picture of thyroid foci, the Tsukuba–Ueno assessment visual standardized system was implemented.

Results. According to the TI-RADS scale, most nodular formations are assigned to category 4. With TPC with an unchanged thyroid gland, category 4 was determined in 52 patients (69.3%), and with PR in presence of AIT – 15 patients (75%). When determining the qualitative criteria for Tsukuba – Ueno, the majority of tumors were assigned to types 3b and 4: cancers in presence of AIT – 95% and cancers with no changes to thyroid gland – 81.3%. Sonoelastographic criteria for thyroid parenchyma with AIT with a high degree of confidence are significantly higher than in the control group ($p < 0.000$). In a comparative analysis of thyroid sonoelastography in PTC with unchanged parenchyma and AIT, changes according to compression elastography are statistically unreliable. In shear wave elastography, sonoelastographic criteria for PTC are significantly higher in patients with AIT ($p < 0.02$ when measured in kPa, $p < 0.01$ when measured in m/s).

Conclusion. Sonoelastography data can be used as additional criteria in the differential diagnosis of focal thyroid formations.

Keywords: papillary cancer, thyroid, autoimmune thyroiditis, ultrasound elastography

For citation: Khachatryan AR, Vardanyan GJ, Avetisyan GA, Chomoyan AS, Baghdasaryan SE, Porksheyany KA. Peculiarities of sonoelastographic imaging of thyroid papillary cancer in presence of autoimmune thyroiditis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 369–375. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200675

Введение

Среди всей патологии щитовидной железы (ЩЖ) наиболее распространены узловые образования (УО) – до 40–60%. Особенно это характерно для эндемичных районов [1]. Данные литературы о частоте встречаемости УО ЩЖ весьма вариabельны. В 2–6% случаев они случайно выявляются при пальпации, 19–35% – при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и 8–65% – при аутопсии [2–4]. УЗИ является самым распространенным и доступным методом визуализации ЩЖ. S. Guth и соавт. (2009 г.) считают, что использование современных аппаратов с высокой разрешающей способностью (13 МГц) позволяет диагностировать УО ЩЖ у 68% случайно отобранных людей, в то время как при исследованиях датчиком 7,5 МГц выявляемость составляет 33% [5]. В России нет точной информации о распространенности узловой патологии ЩЖ, однако, по данным статистического отчета Минздрава России за 2016 г., у взрослого населения заболевания ЩЖ, не сопровождавшиеся тиреотоксикозом, выявлены с частотой 355,1 на 100 тыс. населения*.

Большинство УО ЩЖ являются доброкачественными. Злокачественный характер имеют не более 5–15% тиреоидных узлов [6]. Рак ЩЖ (РЩЖ) занимает доминирующее место среди злокачественных новообразований эндокринной системы и значительно чаще встречается у женщин (3:1). Ежегодно выявляется около 8000–9500 случаев РЩЖ в России [7]. Исследования последних лет показывают рост частоты РЩЖ [8]. В США в 2015 г. диагностировано 62 450 случаев злокачественных образований ЩЖ (среди них 75,6% – у женщин). У лиц женского пола злокачественные образования ЩЖ стоят на 5-м месте (6%) в десятке наиболее часто встречающихся локализаций [9].

Среди возможных причин роста частоты РЩЖ обсуждается фактор улучшения диагностики опухолевых заболеваний за счет широкого использования УЗИ, тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии (ТАПБ), цитологического исследования и методов молекулярной биологии [10, 11]. Ряд авторов отстаивают истинный рост распространенности РЩЖ преимущественно за счет повышения частоты выявления папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ). ПРЩЖ, будучи ведущим морфологическим вариантом РЩЖ, составляет,

по разным данным, от 55 до 75% всех случаев заболевания. Более 90% впервые выявленных случаев РЩЖ приходится на дифференцированный вариант, к которому относят папиллярный и фолликулярный раки [12, 13].

Клиническая значимость УО ЩЖ основывается прежде всего на необходимости получения надежных критериев риска злокачественности, наличие которых во многом определяет дальнейшую тактику ведения пациентов и, таким образом, ставит перед клиницистами задачу объективной оценки их реальной онкологической опасности [14, 15].

В настоящее время аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – распространенная патология, которой страдают от 5 до 40% человек в популяции, чаще женщины. Диагноз этот ставится в основном эндокринологами на основании совокупности признаков [16]. Фоновые процессы, в частности АИТ, могут быть дополнительными факторами, повышающими риск малигнизации опухолей ЩЖ [17]. Это связывают с хроническим воспалением, ассоциированным с продукцией митогенных цитокинов и факторов роста, а также с развитием гипотиреоза, который стимулирует продукцию тиреотропного гормона [18]. Клиническая диагностика узлообразования у больных АИТ сложна. Диагностические трудности обусловлены прежде всего структурными особенностями железы при АИТ. Асимметричное увеличение доли ЩЖ, имитирующее узел, также нередко является причиной диагностических ошибок [19]. По данным И.В. Суздальцева и соавт. (2009 г.), у большинства (91%) больных УО ЩЖ на фоне АИТ протекают под масками другой тиреоидной патологии. На долю истинного узлообразования, требующего хирургического лечения, приходится более 1/2 (58,6%) случаев [19].

Среди больных РЩЖ, оперируемых по поводу УО в онкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается в 54–61% случаев, что приводит к выполнению нерадикальных операций. Это обуславливает необходимость разработки более эффективных диагностических алгоритмов для выявления ранних форм злокачественных новообразований ЩЖ [20]. Единственным дооперационным методом прямой оценки структурных изменений в ЩЖ является ТАПБ. Однако, по данным О.А. Нечаевой и соавт. (2018 г.), для категории Bethesda IV специфичность

*Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть III. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>

Таблица 1. Качественная оценка очагов по визуальной стандартизированной системе Tsukuba–Ueno при ПРЩЖ на фоне неизменной паренхимы и на фоне АИТ

Нозологические формы	Типы качественной оценки						
	1	2	3а	3б	4	5	6
ПР	–	–	12 (16%)	37 (49,3%)	24 (32%)	2 (2,7%)	–
ПР на фоне АИТ	–	1 (5,0%)	–	14 (70%)	5 (25%)	–	–

Таблица 2. Соноэластографические критерии ЩЖ обследуемых групп больных

Группы	Strain ratio (y.e.)	Shear wave	
	M±m (max, min)	M±m (max, min)	
		кПа	м/с
Контрольная группа	1,08±0,07**	15,9±0,87**	2,27±0,01**
	(2,0; 0,4)	(29,5; 10,0)	(3,1; 1,85)
Диффузные изменения паренхимы	1,1±0,07#	18,9±1,37#	2,5±0,09#
	(2,0; 0,44)	(42,4; 10,0)	(3,75; 1,67)
АИТ	1,52±0,08*	32,05±2,14**	3,25±0,1**
	(2,6; 0,72)	(64,0; 16,0)	(4,5; 2,34)
ПР	2,9±0,07#	67,0±1,9##	5,1±0,08###
	(4,1; 1,2)	(135,0; 34,0)	(7,38; 3,1)
ПР на фоне АИТ	3,11±0,14#	72,03±1,09##	5,62±0,14###
	(4,35; 1,98)	(83,5; 65,2)	(6,95; 4,55)

* $t=3,14$; $p<0,005$; ** $t=7,4$; $p<0,000$; # $t=1,3$; $p>0,05$; ## $t=2,32$; $p<0,02$; ### $t=2,7$; $p<0,01$.

ТАПБ составила 46,3% (35,1–58%), что диктует необходимость поиска других методов верификации ПРЩЖ [15].

Цель исследования – определение особенностей визуализации ПРЩЖ на фоне АИТ по данным соноэластографии.

Материалы и методы

В исследование включены 155 больных (75 – с ПРЩЖ, 30 – АИТ, 20 – ПРЩЖ на фоне АИТ, 30 больных с диффузными изменениями паренхимы ЩЖ) и 30 пациентов контрольной группы, прошедших обследование в МЦ «Диалаб» (Ереван, Армения). Диагноз АИТ поставлен на основании больших диагностических признаков [21]. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту и полу с основными группами. Обследованы 75 больных с ПРЩЖ: 68 (90,7%) женщин (средний возраст $46,7\pm13,12$ года) и 7 (9,3%) мужчин (средний возраст – $48,1\pm4,05$ года). Из 20 больных ПРЩЖ на фоне АИТ женщин было 19 (средний возраст – $46,9\pm16,98$ года), мужчина – 1 (22 года).

Больные основных групп прошли полное клинико-лабораторное обследование с определением показателей свободного тироксина, тиреотропного гормона, антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулина и кальцитонина в сыворотке крови. Диагнозы верифицированы при цитологическом исследовании по данным ТАПБ и при гистологическом исследовании по данным хирургических вмешательств у всех больных основных групп.

УЗИ проводилось на аппаратах Toshiba Aplio-400 и Toshiba Aplio-500 (Япония) стандартным методом и с применением эластографии. Использовался поверхностный датчик с частотой 10–14 МГц. Проводился анализ ультразвукового изображения ЩЖ по системе TI-RADS. Режим эластографии

(компрессионная эластография и эластография сдвиговой волной – Shear Wave Elasticity Imaging – SWEI) использовался после сканирования в серошкальном и доплерографических режимах. Измерения проводились в одинаковых по размерам зонах интереса (Q-box); узел – окружающая паренхима. Для качественной оценки различной эластографической картины очагов в ЩЖ нами применялась система оценки по визуальной стандартизированной системе Tsukuba–Ueno (2006 г.) [22].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием стандартных методов математической статистики. Для анализа использованы средние величины, медиана, максимальное (max) и минимальное (min) значения модуля Юнга. С целью оценки достоверности различий применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Уилкоксона для непараметрических данных, t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверным считалось общепринятое в медицинских исследованиях значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При определении риска злокачественности узлов ЩЖ по системе TI-RADS получены следующие данные: при ПР к категории 3 отнесены 13 (17,3%), 4а – 21 (28%), 4б – 31 (41,3%), 5 – 10 (13,4%) пациентов (рис. 1). При ПР на фоне АИТ в категорию 3 вошли 3 (15%), 4а – 7 (35%), 4б – 8 (40%), 5 – 2 (10%) больных (рис. 2).

При определении качественных критериев по системе Tsukuba–Ueno большинство больных ПР отнесены к 3-му типу – 49 (65,3%): 3а – 10 (13,3%); 3б – 39 (52%). Тип 4 определен у 24 (32%), тип 5 – у 2 (2,7%) больных (рис. 3).

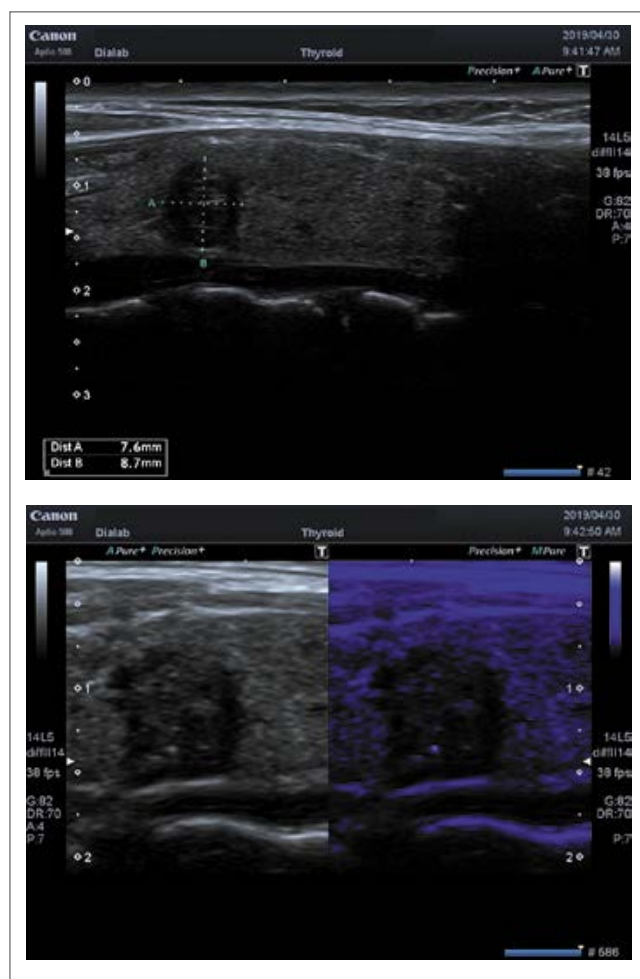


Рис. 1. ПР, TI-RADS 4B (2D-режим). Небольшой узел с микрокальцификатами и преобладанием вертикального размера.

В группе больных ПР на фоне АИТ преобладающее большинство отнесены к 3б типу – 14 (70%), 5 (25%) – к 4-му типу и 1 больной – ко 2-му типу (**рис. 4**).

Таким образом, при определении качественных критериев по системе Tsukuba–Ueno большинство больных собственно ПР на фоне неизменной паренхимы и на фоне АИТ отнесены к типам 3б и 4. Однако при ПР на фоне АИТ они составляют 95%, а на фоне неизменной паренхимы – 81,3% (**табл. 1**).

Для достижения цели нашей работы, т.е. определения особенностей визуализации ПРЦЖ на фоне АИТ, необходимо было сравнить соноэластографические критерии паренхимы ЦЖ в контрольной группе и у больных АИТ. Затем мы провели сравнительный анализ данных при ПР и ПР на фоне АИТ (**табл. 2**).

Учитывая, что в литературе имеется достаточный разброс количественных показателей эластографии нормальной ткани ЦЖ, мы сочли необходимым определить их в контрольной группе. Среднее значение коэффициента деформации (SR) составило $1,08 \pm 0,07$ у.е. (max – 2,0; min – 0,4). Проводилась также эластография SWEI, средние показатели которой следующие: в кПа (kPa) – $15,9 \pm 0,87$ (max – 29,5; min – 10), в м/с (m/s) – $2,27 \pm 0,01$ (max – 3,15; min – 1,85); **см. табл. 2**.

Учитывая, что УО часто выявляются на фоне диффузных изменений паренхимы ЦЖ (терапия амиодароном, противовирусными препаратами, сахарный диабет и т.д.),

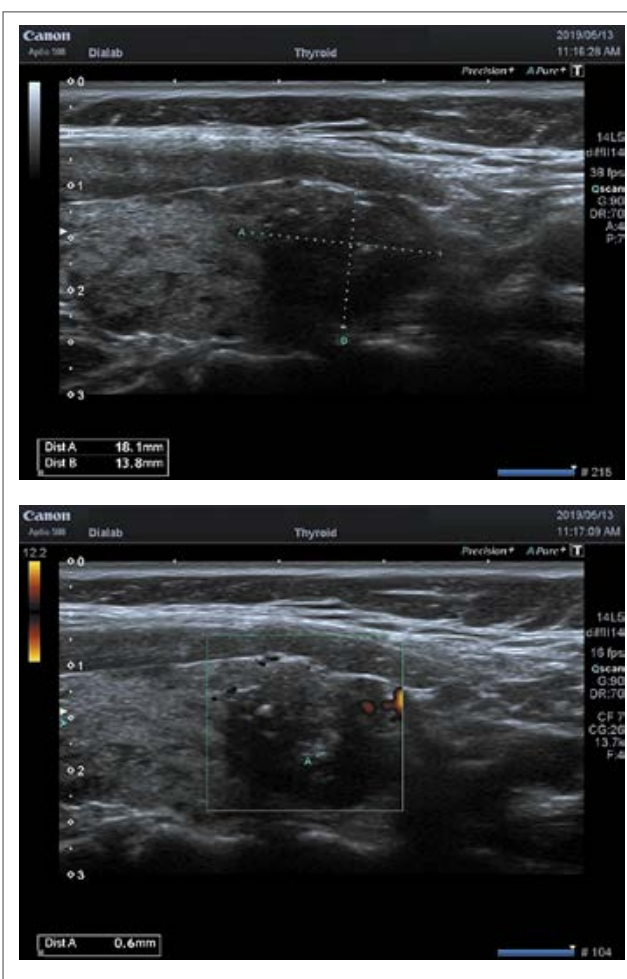


Рис. 2. ПР на фоне АИТ, TI-RADS 4B (2D-режим). Изоэхогенный узел с неровными нечеткими контурами, микрокальцификатами, с единичным перинодулярным кровотоком.

нам представилось интересным определить, насколько последние изменяют эластографические критерии паренхимы ЦЖ. Для выполнения этой задачи результаты соноэластографии в группе больных с диффузными изменениями ЦЖ сопоставлены с результатами контрольной группы. Среднее значение SR при диффузных изменениях составило $1,1 \pm 0,07$ у.е. (max – 2,0; min – 0,44). Данные эластографии сдвиговой волной SWEI следующие: в кПа – $18,9 \pm 1,37$ (max – 42,4; min – 10), в м/с – $2,5 \pm 0,09$ (max – 3,75; min – 1,67); **см. табл. 2**. При сравнительной оценке результатов контрольной группы и группы сравнения больных с диффузными изменениями ЦЖ статистически достоверной разницы не выявлено ($t=1,79$; $p>0,05$). Таким образом, диффузные изменения ЦЖ, как фоновые, не могут вызвать искажения соноэластографических параметров паренхимы ЦЖ, следовательно, их наличие можно игнорировать.

Из **табл. 2** видно, что соноэластографические критерии паренхимы ЦЖ при АИТ с высокой степенью достоверности выше, чем в контрольной группе, что говорит об изменении жесткости паренхимы: SR – в 1,4 раза ($t=3,14$; $p<0,005$), при эластографии SWEI коэффициент упругости в кПа – в 2,1 раза ($t=7,04$; $p<0,000$), в м/с – в 1,4 раза ($t=7,0$; $p<0,000$).

При сравнительном анализе данных соноэластографии ЦЖ при ПР на фоне неизменной паренхимы

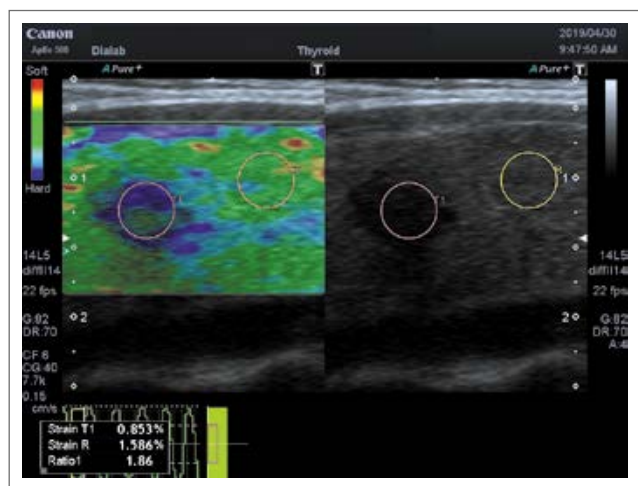


Рис. 3. PR. Компрессионная эластография, по системе Tsukuba–Ueno 4-й тип. Количественный показатель Strain Ratio – 1,86.



Рис. 5. PR. Shear Wave – 77,6 кПа.

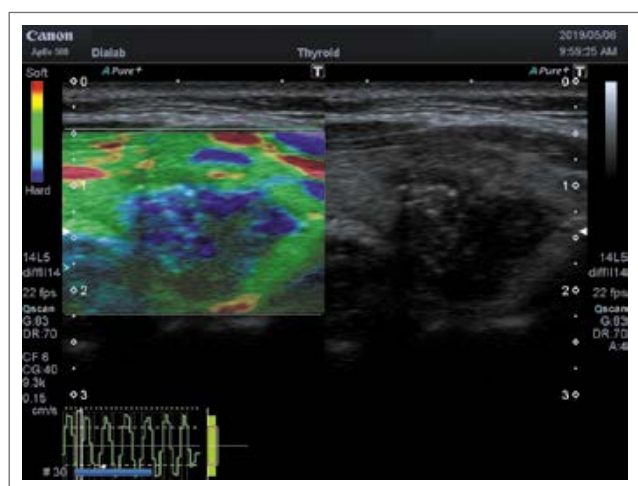


Рис. 4. PR на фоне АИТ. Компрессионная эластография, по системе Tsukuba–Ueno 5-й тип (характерно для жестких тканей).



Рис. 6. PR на фоне АИТ. Shear Wave – 96,2 кПа.

и на фоне АИТ изменения по данным компрессионной эластографии статистически недостоверны, а при эластографии SWEI разница критериев жесткости статистически достоверна ($p < 0,02$ при измерении в кПа, $p < 0,01$ при измерении в м/с).

На Евразийском форуме по РЩЖ (2016 г.) ведущие специалисты по патоморфологии, эндокринологии, радиологии приводили доводы за и против применения системы TI-RADS, указывали на недостатки системы цитологических заключений Bethesda в виде нечетких формулировок по тактике при категориях 3–4, на низкую воспроизводимость УЗИ, достаточно большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов и др. [23]. Многообразие ультразвуковой семиотики опухолей ЩЖ создает определенные трудности их интерпретации. В целом чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 46–93%, специфичность – 50–92%, точность – 74–87% [3, 24, 25]. Необходимо помнить, что ни один из УЗ-признаков или способов обследования не позволяет отличить доброкачественные УО от злокачественных. Так, в одном из

исследований выявлено, что в 66% доброкачественных УО определялся как минимум один признак РЩЖ по данным УЗИ, а в 66% случаев ПРЩЖ определялся как минимум один признак, характерный для доброкачественного УО [26]. Это указывает на необходимость поиска новых дополнительных возможностей дифференциальной диагностики УО ЩЖ, особенно на фоне АИТ.

В литературе имеются единичные работы, посвященные этой проблеме. Так, F. Magri и соавт. (2012 г.) сравнили индекс эластичности нормальной ткани ЩЖ и при АИТ ($24,0 \pm 10,5$ кПа против $20,8 \pm 10,4$ кПа; $p = 0,206$). Авторы не получили также достоверных различий при соноэластографии доброкачественных УО при неизменной паренхиме и на фоне АИТ [27]. По данным наших исследований модуль Юнга при АИТ составляет $32,05 \pm 2,14$ кПа, что с высокой степенью достоверности ($p < 0,000$) отличается от неизменной паренхимы ($15,9 \pm 0,87$ кПа). При ПРЩЖ модуль Юнга достоверно выше ($p < 0,02$), когда последний выявляется на фоне АИТ, чем без наличия фоновой патологии ($72,03 \pm 1,09$ и $67,0 \pm 1,9$ соответственно); см. табл. 2, рис. 5, 6. Данные результатов наших исследований относительно доброкачественных УО (аденома, коллоидный зоб) показали те же закономерности и приведены в других публикациях.

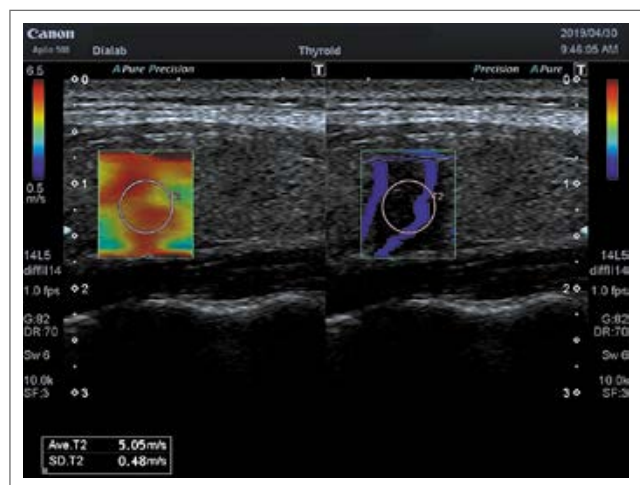


Рис. 7. ПР. Shear Wave – 5,05 м/с.

Наши данные относительно показателей жесткости неизменной паренхимы ЩЖ в контрольной группе практически совпадают с данными литературы. Так, по данным А.Н. Катрич и соавт. [28], значение модуля Юнга составило 13,75 кПа, В.В. Митькова и соавт. [29] – 12,5 кПа, по данным В.С. Паршина и соавт. [30] – 15,60 кПа. Значение модуля Юнга в злокачественных образованиях ЩЖ по данным А.Н. Катрич и соавт. [28] составило 48,78 кПа (13,67–60,0 кПа), по результатам наших исследований – несколько выше – $67,0 \pm 1,9$ кПа (135,0; 34,0 кПа); рис. 7, 8. Необходимо отметить, что в нашей работе при проведении эластографии сдвиговой волной измерение модуля Юнга проводилось также в м/с. При этом получены такие же закономерности, как и при измерении в кПа (см. табл. 2). Однако в большинстве работ измерения проводились в кПа, в связи с чем и обсуждались показатели именно в этих единицах.

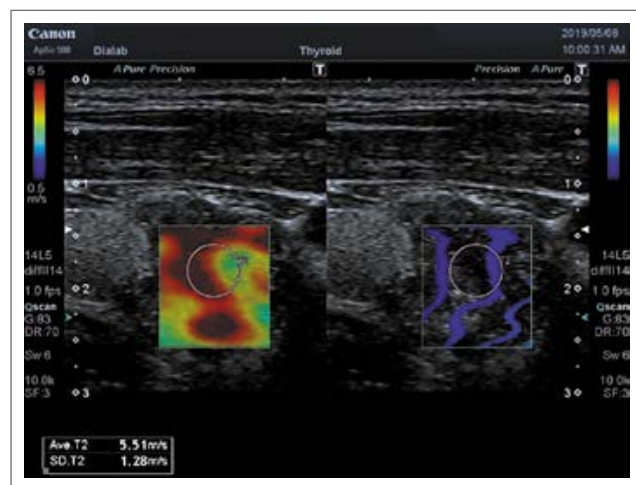


Рис. 8. ПР на фоне АИТ. Shear Wave – 5,51 м/с.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что фоновые изменения ЩЖ в виде АИТ изменяют соноэластографические показатели ПРЩЖ. Отмечается достоверное повышение модуля Юнга при сопутствующем АИТ. Имеется высокая достоверность разницы соноэластографических критериев неизменной паренхимы ЩЖ и при АИТ. Обычные же диффузные изменения не изменяют соноэластографические показатели паренхимы ЩЖ. Данные, полученные нами, могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев в ультразвуковой диагностике очаговых образований ЩЖ. Возможно, в скором будущем соноэластография займет достойное место в алгоритме обследования больных с УО ЩЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит
ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы
РЩЖ – рак щитовидной железы
ТАПБ – тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия
УЗИ – ультразвуковое исследование

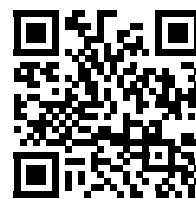
УО – узловые образования
ЩЖ – щитовидная железа
SR – коэффициент деформации
SWEI – Shear Wave Elasticity Imaging – эластография сдвиговой волной

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015 [The state of cancer care in the population of Russia in 2014. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV (Eds.) Moscow: P.A. Gertsen MNIIOI, 2015 (In Russ.)].
2. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16(Suppl. 1):1-43. doi: 10.4158/10024.GL
4. Дедов И.И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436837.html> Ссылка активна на: 21.04.2021 [Dedov II. Russian clinical recommendations. *Endocrinology.* 2016. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436837.html>. Accessed: 21.04.2021 (In Russ.)]
5. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
7. Ракитина Д.А., Беляев А.М., Раджабова З.А., и др. Оптимизация диагностических мероприятий и лечебной тактики при распространенном раке щитовидной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25875>. Ссылка активна на: 21.04.2021 [Rakitina DA, Beliaev AM, Radzhabova ZA, et al. Optimization of diagnostic measures and therapeutic tactics in the previous thyroid cancer. *Modern problems of science and education.* 2016;6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25875>. Accessed: 21.04.2021 (In Russ.)]

- <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25875>. Accessed: 21.04.2021 (In Russ.).
8. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, et al. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40.
 9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254
 10. Guo A, Kaminoh Y, Forward T, et al. Fine needle aspiration of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience in a rural setting. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:9601735. doi: 10.1155/2017/9601735
 11. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid*. 2016;26(11):1535-40. doi: 10.1089/thy.2016.0075
 12. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(2):R13-26. doi: 10.1530/ERC-16-0432
 13. Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. *Chang Gung Med J*. 2011;34(1):23-34.
 14. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы TI-RADS. *Acta Medica Eurasica*. 2017;4:37-44 [Timofeeva LA, Aleshina TN Diagnostic tactics for nodular thyroid formations based on the TI-RADS system. *Acta Medica Eurasica*. 2017;4:37-44 (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2017-632
 15. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Глазков А.А., Бритвин Т.А. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы. *PMЖ*. 2018;1(1):23-7 [Nechaeva OA, Bavykina LG, Glazkov AA, Britvin TA. Experience of using the Bethesda system in evaluating the results of fine needle biopsy of thyroid nodules. *RMJ*. 2018;1(1):23-7 (In Russ.)].
 16. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и паращитовидных желез. СПб.: Вести, 2009 [Romanchishen AF. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Saint Petersburg: Vesti, 2009 (In Russ.)].
 17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
 18. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107
 19. Суздальцев И.В., Пыхтин Ю.Ю., Кубанов С.И. Диагностика узловых образований щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;1(106):115-8 [Suzdal'tsev IV, Pykhtin Iul, Kubanov SI. Nodal Diagnostics thyroid formations on the background of autoimmune thyroiditis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;1(106):115-8 (In Russ.)].
 20. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., и др. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;3(57):14-9 [Bober EE, Frolova IG, Choinzonov EL, et al. Possible high field magnetic resonance tomography in the diagnosis of nodular formations of thyroid gland. *Sibirski onkologicheski journal*. 2013;3(57):14-9 (In Russ.)].
 21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.Л., и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(6):51 [Dedov II, Melnichenko GA, Gerasimov GL, et al. Clinical recommendations of the Russian Association endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. *Problems of Endocrinology*. 2003;49(6):5 (In Russ.)].
 22. Борсуков А.В. Комментарии и обсуждение Всемирных рекомендаций 2015 года по эластографии щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2017;11(2):61-9 [Borsukov AV. Comments and discussion on the thyroid gland elastography World Recommendations 2015. *Endocrine Surgery*. 2017;11(2):61-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg201726169
 23. Борсуков А.В. Быть или не быть TI-RADS: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(3):33-6 [Borsukov AV. TI-RADS: to be or not to be. Polemic notes from the Eurasian Forum on thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2016;10(3):33-6 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg2016333_36
 24. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q*. 2005;21:157-65.
 25. Malterling RR, Andersson R, Falkmer S, et al. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county-long-term results and quality of life. *Acta Oncol*. 2010;49(4):454-9. doi: 10.3109/02841860903544600
 26. Gürsoy A, Erdoğan MF. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art. *Thyroid Intl*. 2012;3:3-14.
 27. Magri F, Chytiris S, Capelli V, et al. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):137-41. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04170.x
 28. Катрич А.Н., Охотина А.В., Квасова А.А., Рябин Н.С. Оценка эффективности компрессионной эластографии в диагностике рака щитовидной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;1(5):17-22 [Katrich AN, Okhotina AV, Kvasova A.A, Riabin NS. Strain elastography efficiency for thyroid gland cancer diagnosis. *Innovatsionnaia meditsina Kubani*. 2017;1(5):17-22 (In Russ.)].
 29. Митьков В.В., Иванишина Т.В., Митькова М.Д. Эластография сдвиговой волной в диагностике доброкачественных образований щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;1:10-21 [Mit'kov VV, Ivanishina TV, Mit'kova MD. Shear Wave Elastography in Multiparametric Ultrasound of Malignant Thyroid Nodules. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2015;1:10-21 (In Russ.)].
 30. Паршин В.С., Тарасова Г.П., Павлинова Е.С. Эластография сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной природы узловых образований щитовидной железы. *Радиация и риск*. 2014;23(2):72-84 [Parshin VS, Tarasova GP, Pavlinova ES. Shear wave elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Radiatsiia i risk*. 2016;23(2):72-84 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2019



OMNIDOCTOR.RU

Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

Е.С. Першина¹, Д.Ю. Шечкохихин¹⁻³, Г.М. Шагинян¹, А.С. Шилова^{1,3}, А.В. Шерашов¹, С.Х. Исаева^{2,3}, М.Г. Полтавская², М.Ю. Гиляров¹⁻³, А.В. Свет^{1,2}, В.Е. Сеницын⁴

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить диагностические возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в установлении диагноза у пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (англ. myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries – MINOCA).

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов старше 18 лет, госпитализированных в период с 01.01.2018 по 01.10.2019 с диагнозом «острый коронарный синдром». Всем больным выполнена МРТ сердца в течение 7–10 дней после госпитализации. Исследование проведено на магнитно-резонансном томографе 1,5 Тесла с использованием стандартного протокола, включающего T2-взвешенные изображения, кино-последовательности и отсроченное контрастирование.

Результаты. По данным МРТ сердца ишемическое поражение сердца выявлено у 14 (30,4%) пациентов, миокардит – у 12 (26,1%), гипертрофическая кардиомиопатия – у 6 (13,0%). У 14 (30,4%) лиц отсроченное контрастирование при МРТ не определялось. При этом у 2 (4,3%) из последней группы пациентов на момент проведения МРТ выявлены типичные признаки синдрома такоубо, у 12 (26,1%) МРТ соответствовала норме. Средний возраст больных с ишемическим генезом поражения миокарда был значительно меньше, чем у пациентов с неишемическим генезом ($56,1 \pm 12,3$ против $64,6 \pm 12,8$; $p=0,04$). Подъем сегмента ST на электрокардиограмме выявлялся с одинаковой частотой у пациентов с ишемическим и неишемическим поражением миокарда (35,7% против 25,0%; $p=0,76$). При ишемическом поражении медиана уровня повышения тропонина составила 0,87 нг/мл [0,22; 1,85], при неишемическом поражении – 0,22 нг/мл [0,07; 0,38]; $p=0,008$. Конкретный диагноз установлен у 73,9% пациентов.

Заключение. Анализ серии наблюдений продемонстрировал, что клиничко-лабораторные данные не позволяют поставить достоверный диагноз у пациентов с MINOCA. По данным МРТ сердца точный диагноз выявлен в большинстве случаев.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, MINOCA, острый коронарный синдром, тропонин

Для цитирования: Першина Е.С., Шечкохихин Д.Ю., Шагинян Г.М., Шилова А.С., Шерашов А.В., Исаева С.Х., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Свет А.В., Сеницын В.Е. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 376–380. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200676

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular magnetic resonance in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

Ekaterina S. Pershina¹, Dmitry Yu. Shchekochikhin¹⁻³, Georgii M. Shaginyan¹, Alexandra S. Shilova^{1,3}, Andrei V. Sherashov¹, Saida Kh. Isaeva^{2,3}, Maria G. Poltavskaya², Mihail Yu. Gilyarov¹⁻³, Alexey V. Svet^{1,2}, Valentin E. Sinitsyn⁴

Информация об авторах / Information about the authors

Исаева Саида Ходжаевна – аспирант каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач функциональной диагностики отд. функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(929)845-40-76; e-mail: isaevasaida88@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5861-904X

Першина Екатерина Сергеевна – к.м.н., рук. центра лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3952-6865

Шечкохихин Дмитрий Юрьевич – к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», доц. каф. профилактической и неотложной кардиологии лечебного фак-та, рук. научно-исследовательского отд. кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8209-2791

Шагинян Георгий Михайлович – врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9289-6104

Saida Kh. Isaeva. E-mail: isaevasaida88@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5861-904X

Ekaterina S. Pershina. ORCID: 0000-0002-3952-6865

Dmitry Yu. Shchekochikhin. ORCID: 0000-0002-8209-2791

Georgii M. Shaginyan. ORCID: 0000-0001-9289-6104

¹Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Absrtract

Aim. To analyze diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance (CMR) in patients, presented with myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries (MINOCA).

Materials and methods. 46 consecutives patients presented with myocardial infarction without evidence of obstructive coronary disease on angiography between January, 1 2018 and October 1, 2019 were included in the study. All patients underwent CMR within 10 days after admission. MRI was performed on 1.5 T Magnetic Resonance Imaging (MRI) using comprehensive protocol (T2-images, Cine-CMR, late gadolinium enhancement (LGE)).

Results. CMR revealed myocardial infarction (MI) pattern in 14 patients (30.4%), myocarditis in 12 (26.1%), hypertrophic cardiomyopathy in 6 (13.1%). In 14 patients (30.4%) no LGE was observed. Notably in 2 patients without LGE features of takotsubo syndrome were noted. Mean age was significantly lower in patients with MI versus patient with non-ischemic causes of MINOCA (56.1 ± 12.3 vs 64.6 ± 12.8 ; $p=0.04$). ST elevation at admission frequency didn't differ between MI and non-ischemic patients (35.7% vs 25.0%; $p=0.76$). However MI patients had significantly increased troponin level, 0.87 [0.22 ; 1.85] vs 0.22 [0.07 ; 0.38]; $p=0.008$. CMR allowed to establish the précised clinical diagnosis in 73.9% of the cases.

Conclusion. Clinical data doesn't allow to differentiate ischemic or non-ischemic causes of MINOCA. However, CMR establish the correct diagnosis in most cases.

Keywords: cardiovascular magnetic resonance, myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries, acute coronary syndrome, troponin
For citation: Pershina ES, Shchekochikhin DYu, Shaginyan GM, Shilova AS, Sherashov AV, Isaeva SKh, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu, Svet AV, Sinitsyn VE. Cardiovascular magnetic resonance in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (4): 376–380. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200676

Введение

Основой лечения инфаркта миокарда (ИМ) являются своевременная диагностика и последующая реваскуляризация пораженной артерии [1]. У 90% пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) и у большинства лиц с ИМ без подъема *ST* при инвазивной коронароангиографии (КАГ) выявляется гемодинамически значимый стеноз или окклюзия коронарной артерии [2]. В то же время у 3–15% пациентов, которые госпитализи-

руются с ИМ, при КАГ не выявляется стеноз коронарных артерий более 50% или вообще не обнаруживается атеросклеротического поражения коронарных артерий [1–3]. При наличии критериев Четвертого универсального определения ИМ и при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий по данным КАГ может быть установлен предварительный диагноз ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий – ИМБОКА (англ. myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries – MINOCA) [4–6]. Согласно опубликованным данным ИМБОКА, как

Шилова Александра Сергеевна – к.м.н., зав. 15-м отд-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова», доц. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4092-5222

Шерашов Андрей Владимирович – врач-кардиолог 15-го отд-ния реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-2220-5990

Полтавская Мария Георгиевна – д.м.н., проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4463-2897

Гиларов Михаил Юрьевич – д.м.н., проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. глав. врача по терапевтической помощи, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2870-3301

Свет Алексей Викторович – к.м.н., глав. врач ГБУЗ «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова», доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2278-7292

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., проф., зав. каф. лучевой диагностики и терапии фак-та фундаментальной медицины, зав. отд. лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», президент Российского общества рентгенологов и радиологов. ORCID: 0000-0002-5649-2193

Alexandra S. Shilova. ORCID: 0000-0002-4092-5222

Andrei V. Sherashov. ORCID: 0000-0003-2220-5990

Maria G. Poltavskaya. ORCID: 0000-0003-4463-2897

Mihail Yu. Gilyarov. ORCID: 0000-0002-2870-3301

Alexey V. Svet. ORCID: 0000-0002-2278-7292

Valentin E. Sinitsyn. ORCID: 0000-0002-5649-2193

и ИМ с обструкцией коронарного русла, ассоциирован с развитием неблагоприятных исходов, в частности смерть или повторный ИМ развиваются у 5% пациентов в течение года наблюдения [1, 7, 8]. В случае предположительного диагноза ИМБОКА необходима тщательная идентификация его конкретной причины: спазм коронарной артерии, разрыв бляшки, диссекция коронарной артерии, миокардит, кардиомиопатия и так далее, так как различные нозологии требуют дифференцированного подхода к лечению. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет различить ишемический и неишемический генез поражения и выявить точную причину в большинстве случаев ИМБОКА.

Цель исследования – оценить возможности МРТ сердца в установлении диагноза у пациентов, госпитализированных с подозрением на ИМБОКА.

Материалы и методы

В исследование последовательно включены пациенты старше 18 лет, госпитализированные в период с 01.01.2018 по 01.10. 2019 с диагнозом «острый коронарный синдром» в многопрофильный стационар и соответствующие критериям ИМБОКА: наличие ангинозных болей, ишемических изменений ЭКГ, выявление зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии, повышение уровня тропонина крови свыше 99-го перцентиля нормального значения в сочетании с отсутствием атеросклеротического поражения коронарных артерий более 50% по данным инвазивной КАГ. Критериями исключения считалось обнаружение других явных причин повышения маркеров поражения миокарда по данным стандартного обследования (тромбоэмболия легочной артерии, диссекция аорты, сепсис, выраженная почечная недостаточность, типичный паттерн синдрома такоцубо при эхокардиографии). Следует отметить, что до выхода Четвертого универсального определения ИМ к ИМБОКА относили синдром такоцубо, в дальнейшем исключенный из понятия ИМБОКА.

Всем включенным пациентам выполнена МРТ сердца с внутривенным контрастированием в течение 1-й недели госпитализации. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе 1,5 Тесла с использованием стандартного протокола, включающего T2-взвешенные изображения, кино-последовательности и отсроченное контрастирование. Согласно данным МРТ все пациенты разделены на 4 группы (рис. 1): ИМ, миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), нормальный миокард. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25 и 75-го перцентилей для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова–Смирнова. В случаях малых выборок ($n < 30$) проверка распределения на нормальность не осуществлялась, при статистической обработке использовались непараметрические критерии. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся Т-критерий Стьюдента для параметров, распределенных нормально, и U-критерий Манна–Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номи-

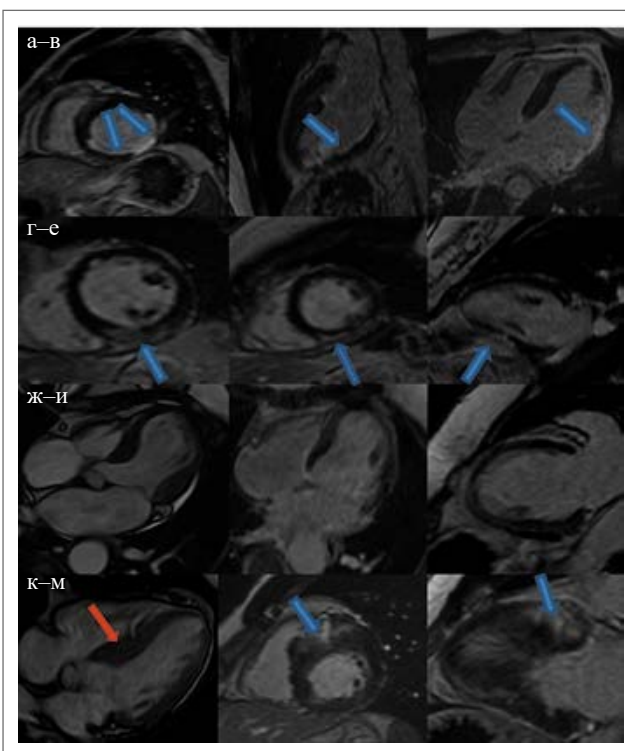


Рис. 1. МРТ пациентов из 4 представленных групп: а–в – ИМ, субэндокардиальное накопление контрастного препарата в нижней и латеральной стенке (стрелка); г–е – миокардит, субэпикардиальное накопление контрастного препарата в нижней стенке (стрелка); ж–и – синдром такоцубо, баллонирование верхушки на кино-изображениях (левое изображение) и отсутствие отсроченного контрастирования миокарда (центральное и правое изображения); к–м – ГКМП, асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (красная стрелка), фокальное интрамиокардиальное накопление контрастного препарата в наиболее гипертрофированном базальном переднеперегородочном сегменте миокарда ЛЖ.

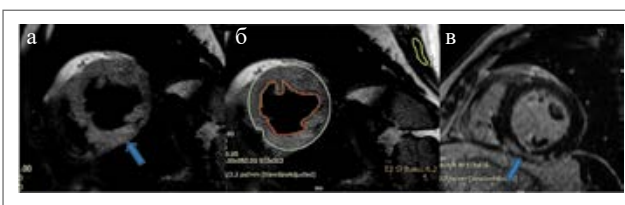


Рис. 2. МРТ пациента с острым миокардитом: а – изображение в режиме T2 с жироподавлением, повышение МР-сигнала, соответствующее отеку (стрелка), в среднем нижнем сегменте миокарда ЛЖ; б – расчет соотношения интенсивности МР-сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетной мышцы (соотношение более 2 является критерием отека миокарда, Lake Louise); в – серия отсроченного контрастирования, интрамиокардиальное накопление контрастного препарата в среднем нижнем сегменте миокарда ЛЖ.

нальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий χ^2 , а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 во всех описанных сравнениях.

Таблица 1. Характеристика пациентов с предварительным диагнозом MINOCA в зависимости от изменений, выявленных при МРТ сердца ($n=46$)

	ИМ, $n=14$ (30,4%)	Неишемическое поражение*, $n=32$ (69,6%)	Миокардит, $n=12$ (26,1%)	ГКМП, $n=6$ (13,1%)	Отсутствие изменений при МРТ, $n=14$ (30,4%)
Средний возраст, лет	56,1	64,6	61,8	64,2	67,2
Мужской пол, %	71,4	31,3	33,3	33,3	28,6
Частота элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении, %	35,7	25,0	8,3	50,0	28,6
Среднее значение тропонина при поступлении T, нг/мл	1,45	0,35	0,44	0,38	0,25

*Объединенная группа: миокардит, ГКМП, отсутствие изменений при МРТ сердца.

Результаты

В исследование включены 46 пациентов (43,5% мужчины, средний возраст $62,0 \pm 13,1$ года), что составило 3,77% от всех больных с ИМ, госпитализированных с 01.01.2018 по 01.10. 2019 пациентов (28,2%). Медиана максимального повышения уровня тропонина крови составила $0,28$ нг/мл [0,09; 0,69]. Сроки выполнения МРТ составили $8 \pm 1,4$ дня после госпитализации. Отек миокарда выявлен в 36% всех случаев. Отек миокарда не выявлялся в группе пациентов, у которых МРТ сердца соответствовала норме. По данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием ишемическое поражение зафиксировано у 14 (30,4%) пациентов, неишемическое поражение, характерное для миокардита (рис. 2), – у 12 (26,1%), ГКМП – у 6 (13,0%). У 14 (30,4%) пациентов отсроченное контрастирование при МРТ не определялось, при этом у 2 (4,3%) из последней группы лиц на момент проведения МРТ выявлены типичные признаки (баллонирования верхушки левого желудочка – ЛЖ и отсутствия контрастного усиления в отсроченную фазу контрастирования) синдрома такоубо. У 12 (26,1%) пациентов из последней группы МРТ соответствовала норме (отсутствие дилатации полостей сердца, нарушения локальной и глобальной сократимости, отека и отсроченного контрастирования миокарда). Для дальнейшего анализа дополнительно пациенты разделены на группу ишемического поражения (ИМ) и неишемического (миокардит, ГКМП, пациенты с отсутствием отсроченного контрастирования при МРТ).

Средний возраст пациентов не различался между 4 группами ($p=0,15$); табл. 1. Однако средний возраст пациентов с ишемическим генезом поражения миокарда был значительно меньше, чем у пациентов с неишемическим генезом ($56,1 \pm 12,3$ года против $64,6 \pm 12,8$ года; $p=0,04$). Достоверно большее число мужчин отмечено в группе ишемического поражения (71,4% против неишемического 31,3%; $p=0,01$) при отсутствии значимого различия по 4 группам ($p=0,09$).

Подъем сегмента ST на ЭКГ выявлялся с одинаковой частотой у пациентов с ишемическим и неишемическим поражением миокарда (35,7% против 25,0%; $p=0,76$). При ишемическом поражении медиана уровня повышения тропонина составила $0,87$ нг/мл [0,22; 1,85], при неишемическом поражении – $0,22$ нг/мл [0,07; 0,38]; $p=0,008$. Конкретный диагноз установлен у 34 (73,9%) пациентов.

Обсуждение

Одной из ключевых задач в определении тактики ведения таких пациентов остается выявление непосредственной причины заболевания. В представленной серии наблюдений из 46 пациентов МРТ сердца, проведенная через 7–10 дней после госпитализации, позволила поставить точный диагноз у 73,9% пациентов. Согласно опубликованным исследованиям на небольшой выборке пациентов МРТ дала возможность определить причину заболевания от 30 до 90% случаев [9, 10]. Причиной такого значительного разброса, вероятно, являются временной интервал между госпитализацией и проведением МРТ и разрешение обратимого острого процесса к моменту исследования. В исследовании с включением 388 пациентов и интервалом между госпитализацией и МРТ 28 дней в 74% случаев диагноз поставлен с помощью МРТ, что соответствует нашим данным [11]. В нашем исследовании наиболее частой нозологией при подозрении на ИМБОКА являлся ИМ (30,4%), миокардит определялся в 26,1%, ГКМП – в 13,0%. В ряде исследований ведущей причиной ИМБОКА считался миокардит [10, 12]. Однако в исследовании A. Dastidar и соавт. на крупной выборке пациентов продемонстрирована большая частота встречаемости ИМ. У 30,4% пациентов отсроченное контрастирование при МРТ не определялось. У 2 из этих пациентов к моменту проведения исследования выявлены (баллонирование верхушки ЛЖ и отсутствие контрастного усиления в отсроченную фазу контрастирования) признаки синдрома такоубо. Мы предполагаем, что в случае проведения МРТ сердца в более ранние сроки встречаемость типичных для синдрома такоубо изменений может увеличиться.

Отдельного внимания заслуживает феномен повышения уровня тропонина в группе с верифицированной ГКМП. Как известно, у пациентов с выраженной гипертрофией миокарда могут отмечаться эпизоды ангинозных болей и ишемическая динамика ЭКГ, что позволяет данной патологии мимикрировать под ИМ. По данным ряда авторов, до 54% пациентов с ГКМП могут иметь повышение уровня тропонина Т. Среди возможных механизмов увеличения уровня тропонина Т: повреждение кардиомиоцитов на фоне гипоперфузии миокарда вследствие несоответствия между потребностью гипертрофированного миокарда и возможностей кровоснабжения; микрососудистая дисфункция. Повышение уровня тропонина у пациентов с ГКМП является

независимым предиктором возможных неблагоприятных исходов [13].

При анализе клинико-демографических параметров оказалось, что между 4 группами, выделяемыми по паттерну отсроченного контрастирования при МРТ, различий по полу, возрасту, уровню тропонина и встречаемости элевации сегмента ST на ЭКГ не определялось. Однако достоверно большие значения тропонина выявлены в группе ИМ в сравнении с группой неишемического генеза.

Таким образом, МРТ сердца является практически единственным способом, позволяющим прижизненно определить причину ИМБКА у большинства пациентов.

Ограничением нашего исследования считаются относительно небольшая выборка пациентов, а также временной интервал между госпитализацией и проведением МРТ в случае синдрома такоубо.

Заключение

Пациенты, госпитализированные с диагнозом ИМ при отсутствии значимого поражения коронарного русла, представляют гетерогенную группу патологий, требующих различной терапии. Рутинные клинико-лабораторные методы исследования не позволяют поставить достоверный диагноз у большинства пациентов с ИМБКА. В представленной серии наблюдений МРТ сердца, выполненное в течение госпитализации, позволило выявить причину развития ИМБКА в 73,9% случаев.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-315-70043.

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИМ – инфаркт миокарда
ИМБКА – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий
КАГ – коронароангиография
ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография
ЭКГ – электрокардиография
CMR – Cardiovascular magnetic resonance
LGE – late gadolinium enhancement
MINOCA – myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:897-902. doi: 10.1056/NEJM198010163031601
3. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Group ESCSD: Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al: Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149
7. Bailey KR, Welsh RC, Alemayehu W, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;264:12-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.004
8. Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol*. 2018;261:18-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.056
9. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273:189-96. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x
10. Mahmoudi M, Harden S, Abid N, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: definitive differential diagnosis using cardiac MRI. *Br J Radiol*. 2012;85:e461-6.
11. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, et al. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):1973-82. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.023
12. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart*. 2011;97:1312-8. doi: 10.1136/hrt.2010.204818
13. Jenab Y, Pourjafari M, Darabi F, et al. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2014;63:140-4. doi: 10.1016/j.jicc.2013.07.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра

О.В. Куликова^{✉1}, Р.П. Мясников¹, Е.А. Мершина², П.С. Пилюс², С.Н. Корещкий¹, А.Н. Мешков¹, А.В. Киселева¹, М.С. Харлап¹, В.Е. Сеницын², Н.А. Сдвигова³, Л.А. Гандаева³, В.И. Барский³, Ю.В. Деревнина³, О.П. Жарова³, Е.Н. Басаргина³, С.А. Бойцов⁴, О.М. Драпкина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать и продемонстрировать различные типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ).

Материалы и методы. В 2013 г. создан многоцентровый регистр пациентов с НМЛЖ, на основании которого отобраны 30 семей с подтвержденным диагнозом НМЛЖ на основании критериев магнитно-резонансной томографии.

Результаты. Из регистра выбраны 30 семей с НМЛЖ. Всего 115 человек (пробанды и родственники), у 71 (61,7%) диагностирован НМЛЖ (30 пробандов и 41 родственник с критериями некомпактного миокарда – НМ). Наиболее распространенным у наших пациентов оказался дилатационный тип (ДТ) ремоделирования ($n=30$), чуть реже встречался изолированный НМ с сохранной фракцией выброса – ИНМсФВ ($n=23$), у 8 пациентов выявлен гипертрофический тип. У 4 диагностирован изолированный НМ со сниженной фракцией выброса. По 3 пациента определены в группу с сочетанием НМ с врожденными пороками сердца и с сочетанием ДТ и гипертрофического типа. При анализе случаев отмечено сочетание различных фенотипов в одной семье. Наибольшее число семей представлено с сочетанием ДТ и ИНМсФВ. Развитие сердечно-сосудистых осложнений (сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, тромбоэмболические осложнения) ассоциировано с ДТ.

Заключение. Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. В одной семье возможно сочетание различных типов ремоделирования ЛЖ. ДТ ассоциирован с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. При ИНМсФВ клиническая картина наиболее благоприятна, однако в редких случаях наблюдаются серьезные клинические проявления.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, ремоделирование миокарда, фенотипы, семейная форма кардиомиопатии, сердечная недостаточность

Для цитирования: Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А., Пилюс П.С., Корещкий С.Н., Мешков А.Н., Киселева А.В., Харлап М.С., Сеницын В.Е., Сдвигова Н.А., Гандаева Л.А., Барский В.И., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 381–388. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200677

ORIGINAL ARTICLE

Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry

Olga V. Kulikova^{✉1}, Roman P. Myasnikov¹, Elena A. Merzhina², Polina S. Pilus², Sergei N. Koretskiy¹, Aleksei N. Meshkov¹, Anna V. Kiseleva¹, Mariia S. Kharlap¹, Valentin E. Sinitsyn², Nataliia A. Sdvigova³, Leila A. Gandaeva³, Vladimir I. Barskiy³, Yuliia V. Derevnina³, Olga P. Zharova³, Elena N. Basargina³, Sergey A. Boytsov⁴, Oksana M. Drapkina¹

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Куликова Ольга Викторовна – мл. науч. сотр. отд. клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ ТПМ. Тел.: +7(499)553-67-35; e-mail: olgakulikova2014@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3138-054X

Мясников Роман Петрович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-9024-5364

Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отд.-нием рентгенодиагностики, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-1266-4926

Пилюс Полина Сергеевна – врач-рентгенолог отд.-ния рентгенодиагностики, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7802-2734

Корещкий Сергей Николаевич – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-6009-5775

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., рук. лаб. молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Киселева Анна Витальевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0003-4765-8021

[✉]Olga V. Kulikova. E-mail: olgakulikova2014@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3138-054X

Roman P. Myasnikov. ORCID: 0000-0002-3138-054X

Elena A. Merzhina. ORCID: 0000-0002-1266-4926

Polina S. Pilus. ORCID: 0000-0001-7802-2734

Sergei N. Koretskiy. ORCID: 0000-0001-6009-5775

Aleksei N. Meshkov. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Anna V. Kiseleva. ORCID: 0000-0003-4765-8021

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze and demonstrate various phenotypes in patients with familial left ventricular noncompaction (LVNC).

Materials and methods. In 2013 was created a multicenter registry of LVNC patients. On its basis 30 families with a familial LVNC were selected. **Results.** 30 LVNC families were selected from the register. From a total of 115 people (probands and relatives) in 71 (61.7%) LVNC was diagnosed (30 probands and 41 relatives with non-compact myocardial criteria). The most common type of remodeling in patients was the dilated type (DT) ($n=30$), the isolated LVNC with preserved ejection fraction (EF) was slightly less common ($n=23$), and the hypertrophic type (GT) was detected in 8 patients. 4 patients were diagnosed with the isolated LVNC with a reduced EF. 3 patients were with a combination of non-compact myocardium with congenital heart disease and with a combination of DT and GT (DT+GT). During the analysis of cases a combination of different phenotypes in the same family was observed. The largest number of families was diagnosed with a combination of DT and the isolated LVNC with preserved EF. The development of cardiovascular complications was associated with DT.

Conclusion. Family cases of LVNC had different types of myocardial remodeling and variants of clinical course. In one family a combination of different types of left ventricular remodeling is possible. DT is associated with the most severe clinical manifestations. The clinical picture of the isolated LVNC with preserved EF, is the most favorable, but in rare cases, serious clinical manifestations were observed.

Keywords: familial left ventricular noncompaction, cardiomyopathy, remodeling, phenotype, familial cases, sudden cardiac death, heart failure
For citation: Kulikova OV, Myasnikov RP, Merzhina EA, Pilus PS, Koretskiy SN, Meshkov AN, Kiseleva AV, Kharlap MS, Sinitsyn VE, Sdvigova NA, Gandaeva LA, Derevnina YuV, Zharova OP, Barskiy VI, Basargina EN, Boytsov SA, Drapkina OM. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 381–388. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200677

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) характеризуется двухслойной структурой миокарда, увеличением числа трабекул и межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью левого желудочка (ЛЖ). Клиническая картина НМЛЖ крайне разнообразна: от бессимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности (СН), жизнеопасных нарушений ритма сердца (НРС), внезапной сердечной смерти (ВСС) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Выделяют семейные и спорадические случаи НМЛЖ. При этом изучение семейных форм заболевания позволяет проследить различие клинических проявлений и варианты течения заболевания в нескольких поколениях, а также в некоторых случаях дает возможность предположить прогноз заболевания. Также при изучении семейных форм

кардиомиопатии шанс найти генетический предиктор заболевания выше, чем у пациентов со спорадической формой. В настоящее время идентифицированы гены, кодирующие саркомерные или цитоскелетные белки, патогенные варианты в которых ассоциированы с развитием повышенной трабекулярности ЛЖ. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении за последние 10 лет, понимание течения и прогноза заболевания требует уточнения. Встречаются различные варианты как течения, так и фенотипического проявления данной кардиомиопатии. Описаны различные фенотипы поражения миокарда при НМЛЖ в рамках одной семьи. Появляется все больше работ, направленных на оценку и определение исходов и стратификации рисков данной категории больных.

Цель исследования – проанализировать и продемонстрировать различные типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с семейной формой НМЛЖ.

Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. нарушений сердечного ритма и проводимости сердца ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-6855-4857

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., проф., Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5649-2193

Сдвигова Наталия Андреевна – врач-педиатр отделения кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-5313-1237

Гандаева Лейла Ахатовна – к.м.н., ст. науч. сотр., врач – детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-0890-7849

Барский Владимир Ильич – к.м.н., ст. науч. сотр. врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-1267-1517

Деревнина Юлия Владимировна – мл. науч. сотр., врач – детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-6394-4020

Жарова Ольга Павловна – науч. сотр., врач кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-4221-8406

Басаргина Елена Николаевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отд-нием кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-0144-2885

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-6998-8406

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Mariia S. Kharlap. ORCID: 0000-0002-6855-4857

Valentin E. Sinitsyn. ORCID: 0000-0002-5649-2193

Nataliia A. Sdvigova. ORCID: 0000-0002-5313-1237

Leila A. Gandaeva. ORCID: 0000-0003-0890-7849

Vladimir I. Barskiy. ORCID: 0000-0003-1267-1517

Yuliia V. Derevnina. ORCID: 0000-0002-6394-4020

Olga P. Zharova. ORCID: 0000-0003-4221-8406

Elena N. Basargina. ORCID: 0000-0002-0144-2885

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430



Рис. 1. Дизайн исследования.

Материалы и методы

В данной статье представлены клинические данные 30 семей с диагнозом НМЛЖ из многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ. Включение пациентов с критериями НМЛЖ осуществлялось непрерывно с 01.03.2013 до 01.09.2019. В рамках исследования (рис. 1) проводились одномоментное клиническое обследование, ретроспективный анализ сердечно-сосудистых событий и проспективное наблюдение. Вторым этапом проведено обследование родственников пробандов 1 и 2-й линий родства, направленное на выявление семейных случаев некомпактного миокарда (НМ). Совершеннолетние пациенты проходили обследование на базах ФГБУ НМИЦ ТПМ и МНОЦ ФГБОУ ВО МГУ, обследование несовершеннолетних пациентов проводилось на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Всем пробандам и родственникам пробандов проведено комплексное клинко-инструментальное обследование, включающее в себя физикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой, электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), лабораторное исследование.

Диагноз НМЛЖ устанавливался на основании наличия ЭхоКГ-критерия НМЛЖ (Jenni) [1]. Критерий Jenni: наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними, соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного $>2,0$.

В качестве «золотого стандарта» диагностики НМЛЖ всем пациентам с ЭхоКГ-критериями НМЛЖ и повышенной степени трабекулярности миокарда с целью подтверждения/исключения НМЛЖ и оценки степени фиброза миокарда проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением. Для верификации диагноза НМЛЖ мы использовали критерий Petersen (соотношение некомпактного к компактному слою $>2,3$).

По результатам МРТ сердца отобраны 30 семей с подтвержденным НМЛЖ как минимум у двух членов одной

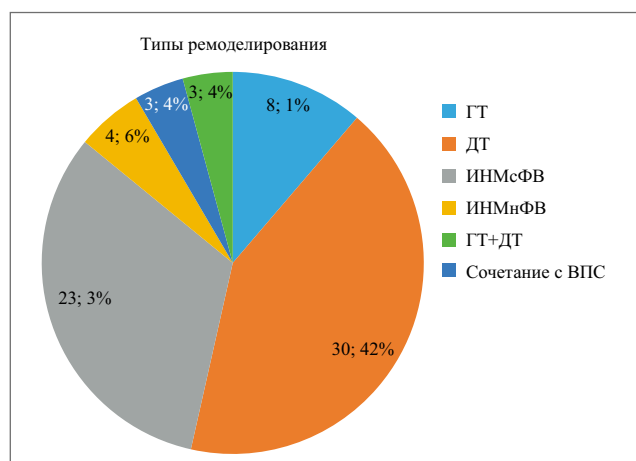


Рис. 2. Распределение типов ремоделирования миокарда при НМЛЖ.

семьи. Также ретроспективно в данном исследовании использованы более специфичные МРТ-критерии Grothoff [2]: индексированная масса НМ к поверхности тела более 15 г/м^2 ; процентное соотношение массы НМ $>25\%$; соотношение некомпактного слоя к компактному $\geq 3:1$ в одном из сегментов (1–3, 7–16), исключая верхушечный сегмент (17), и наличие трабекулярности в сегментах 4–6 $\geq 2:1$ (некомпактный/компактный слой).

Результаты

В данном регистре пациентов с НМЛЖ к настоящему времени обследованы 180 пробандов с МРТ-критериями НМЛЖ, при этом у 30 подтверждена семейная форма заболевания. У остальных пробандов – спорадический вариант заболевания либо не все родственники пробандов обследованы.

Представляем данные 30 семей с НМЛЖ: всего обследованы 30 пробандов и 85 родственников пациентов: 52 мужчины и 63 женщины, средний возраст составил $33,8 (\pm 18,5)$. В итоге из 115 человек у 71 (61,7%) диагностирован НМЛЖ. Из 71 пациента с НМЛЖ 16 пациентов – в возрасте менее 14 лет. Согласно ранее опубликованным работам единого представления о классификации и определении фенотипов в настоящее время нет. В исследовании J. Towbin и соавт. выделены следующие формы НМЛЖ: изолированный НМ, аритмическая форма НМ, дилатационный тип (ДТ), гипертрофический тип (ГТ), сочетание ДТ и ГТ (ДТ+ГТ), сочетание с врожденными пороками сердца (ВПС), бивентрикулярный тип поражения [1]. В недавнем исследовании J. Waning и соавт. пациенты с НМЛЖ разделены на группы с изолированным НМ, с ДТ и ГТ [3]. Учитывая отсутствие единой классификации, мы решили разделить пациентов на следующие фенотипы согласно данным ЭхоКГ и МРТ сердца:

- изолированный НМ без снижения сократительной способности миокарда (ИНМсФВ);
- изолированный НМ со снижением сократительной способности миокарда, но с сохраненными размерами камер сердца (ИНМнФВ);
- ГТ (при толщине межжелудочковой перегородки – ТМЖП более 1,3 см);
- ДТ (при увеличении конечного диастолического размера – КДР (более 5,6 см, снижение фракции выброса – ФВ);

Таблица 1. Клиническая характеристика и показатели ремоделирования миокарда взрослых пациентов с НМЛЖ

	ДТ (n=22)	ГТ (n=7)	ДТ+ГТ (n=3)	ВПС+НМ (n=3)	ИНМсФВ (n=17)	ИНМнФВ (n=3)
Пол, м/ж	9/13	4/3	2/1	3/0	7/10	2/1
Возраст, лет	37,2 (±14,2)	46,2 (±9,4)	35 (±2,6)	24,6 (±8,1)	34,2 (±10,2)	26,6 (±5,1)
КДР, см	6,2 (±0,7)	4,9 (±1,4)	6,2 (±0,1)	5,6 (±0,9)	4,8 (±1,1)	5,2 (±1)
КДО, инд	95,2 (33,09)	93,9 (±32,5)	105,5 (±0,7)	108 (±60,8)	69 (±9,7)	77,3 (±8,1)
ФВ, % (Simpson)	34,9 (±10,4)	55,6 (±11,3)	39 (±9,5)	59,3 (±4,1)	61,9 (±6,5)	43 (±2)
ТМЖП, мм	8,8 (±1,5)	18,7 (±5,4)	18,3 (±4,9)	9,3 (±3,05)	8,7 (±1,5)	7,5 (±0,5)
NCM mass/BSA	23,4 (±7,5)	20 (±5,6)	27,75 (±17,3)	16,5 (±4,9)	10,4 (±2,2)	18,8 (±9,2)
% NCM/TM Grothoff	24,08 (±5,8)	18,5 (±2,5)	23 (±4,2)	19,5 (±0,5)	16,7 (±6,1)	25,3 (±9,7)
НУНА I ФК	4	2	1	2	3	1
НУНА II ФК	13	3	0	0	0	0
НУНА III ФК	5	2	2	1	0	0
НУНА IV ФК	0	0	0	0	0	0
ТЭО	6	0	2	0	0	0
ФП	6	0	0	1	3	0
ЖТ	10	2	2	1	2	2
АВ-блокада	6	2	0	1	3	1
ПБЛНПГ	6	0	1	0	0	0
Нейромышечные заболевания	4	0	0	0	0	0
СРТ-Д	5	0	1	0	0	0
ИКД	3	2	0	1	0	0
ЭКС	0	0	0	0	1	0
Трансплантация сердца	2	0	0	0	0	0
ВСС (успешная реанимация)	1	0	0	1	0	0
ВСС	1	0	0	0	0	0
Смерть (СН)	2	0	0	0	0	0
Смерть	0	1	0	0	0	0

Примечание. ВПС+НМ – сочетание НМ с ВПС, NCM mass/BSA – индексированная масса НМ, % NCM/TM Grothoff – соотношение массы НМ к индексированной массе.

- сочетание ГТ и ДТ;
- сочетание с ВПС.

Используя данную классификацию, мы получили следующие результаты (**рис. 2**). Наиболее распространенным у наших пациентов оказался ДТ ($n=30$), у 23 пациентов диагностирован ИНМсФВ, у 8 пациентов выявлен ГТ. Значительно меньше пациентов с ИНМнФВ, но с сохраненными размерами камер сердца ($n=4$), а также сочетанием ДТ+ГТ ($n=3$) и с сочетанием с ВПС ($n=3$).

При детальном анализе типов ремоделирования в семьях верифицированы различные сочетания фенотипов в каждой семье (**рис. 3**). Наибольшее число семей представлено сочетанием ДТ и ИНМсФВ. В 2 семьях отмечалось сочетание ДТ и ИНМнФВ. Также в 7 семьях встречался только ДТ ремоделирования. В 1 семье представлено 3 типа ремоделирования миокарда: у мамы пациентки отмечается ГТ НМ, у пробанда – ИНМнФВ, а у дочери пробанда – ранний дебют заболевания с ДТ. Все остальные сочетания представлены в единичном варианте.

Клинические проявления заболевания крайне разнообразны даже у пациентов с одним фенотипом. Встречаются как малосимптомные пациенты с ДТ, так и симптомные пациенты с ИНМсФВ. Однако при сравнении всех пациентов с различными фенотипами наиболее тяжелое клиническое течение наблюдается у пациентов с ДТ и сочетанием ДТ+ГТ и НМЛЖ (**табл. 1**). Учитывая необходимость использования относительных величин (Z-score) для оценки размеров камер сердца с учетом массо-ростовых показателей в педиатрической практике, а также особенности клинического течения заболевания у детей, клинические данные пациентов младше 14 лет приводим в отдельной таблице (**табл. 2**). Предлагаем подробный анализ клинических данных каждого из типов ремоделирования.

ДТ ремоделирования

Наиболее распространенным типом ремоделирования НМЛЖ среди представленных пациентов является ДТ: у 30 (42,2%) из 71 пациента; при этом 22 пациента – взрослые, а у детей данный тип ремоделирования – подавляющий (8 из 16).

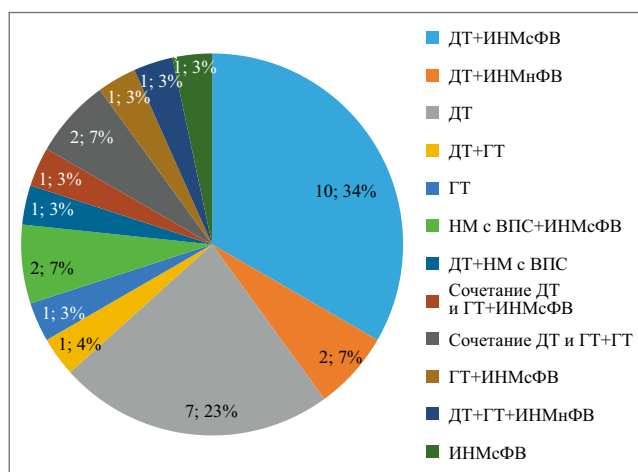


Рис. 3. Сочетание типов ремоделирования миокарда по семьям.

Касательно индексированных показателей степени выраженности некомпактного слоя, в данной группе они также наиболее выражены, что подтверждают данные расчетов по критериям Grothoff. Среднее значение индексированной массы НМ к поверхности тела у взрослых пациентов составляет $23,4 (\pm 7,5)$ г/м² при пограничном значении 15 г/м². В подавляющем числе случаев процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда более 25%, при этом средний показатель $24,08 (\pm 5,8)$.

Значимая степень выраженности и распространенности некомпактного слоя миокарда в ЛЖ обуславливает серьезные нарушения архитектоники и функционирования сердечной мышцы, что в итоге привело к большому количеству сердечно-сосудистых осложнений и тяжелому клиническому течению в данной группе больных. Именно в группе ДТ ремоделирования большее количество ТЭО, тяжелой СН, трансплантаций сердца, ВСС, смертей от декомпенсаций СН.

Также стоит отметить наличие 4 пациентов с нейромышечными заболеваниями (2 семьи с десмин-зависимой миофибрилярной миопатией [4], 2 пробанда – носители патогенных вариантов в гене *DMD*).

В качестве демонстрации случая ДТ приводим клинический пример пациентки 38 лет. По данным МРТ сердца с гадолинием (рис. 4) отмечается двухслойное строение миокарда ЛЖ в области нижних, передних, переднебоковых, нижнебоковых сегментов, соответствующее критериям некомпактной кардиомиопатии (более чем в 6 сегментах). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляет 1,8–3,4 мм, некомпактного – 10–17 мм. Некомпактный слой представлен губчатым миокардом. Индексированная масса НМ составляет 41 г/м² (при норме до 15 г/м²), что составляет 37,7% от массы миокарда ЛЖ (при норме до 25%), ФВ 31%.

ГТ ремоделирования

Несмотря на то, что пациентов с гипертрофическим вариантом ремоделирования НМ меньше в нашей группе семейных случаев НМЛЖ, данные пациенты не менее интересны как с точки зрения морфологии, так и со стороны клинических проявлений. В эту группу вошли пациенты с признаками гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) или одной из стенок ЛЖ в сочетании с НМЛЖ. У подавляющего большинства пациентов изна-

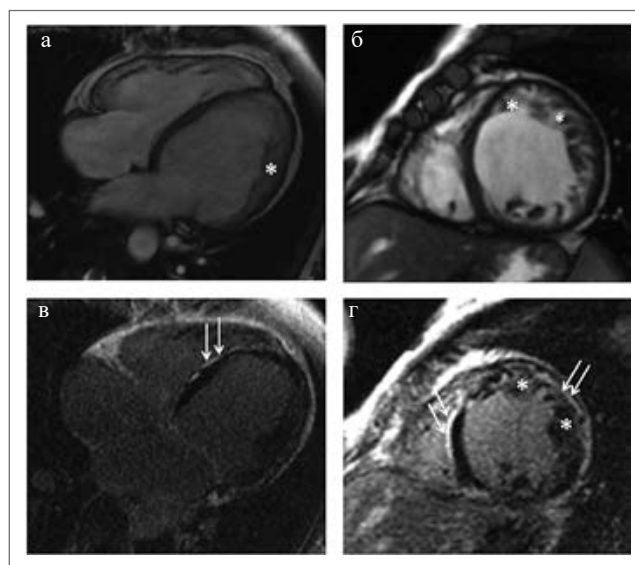


Рис. 4. а–б – МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-после-контрастирования: а – длинная ось, четырехкамерная проекция; б – короткая ось; *слой НМ толщиной до 18 мм; в–г – отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардального контрастирования (некоронарогенной природы) в перегородочных и переднебоковых сегментах.

чально по данным ЭхоКГ выявлены признаки гипертрофии миокарда, на ЭКГ регистрировались амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ, и эти пациенты долгое время наблюдались как лица с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Проведение МРТ сердца позволило дифференцировать данных пациентов от группы пациентов с повышенной трабекулярностью.

Среднее значение индексированной массы НМ к поверхности тела у взрослых пациентов с ГТ составило $20 (\pm 5,6)$ г/м² при пограничном значении 15 г/м². Количество сегментов с НМЛЖ удовлетворяло критериям Grothoff у всех пациентов. Процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда в данной группе 18,5% ($\pm 2,5$), что несколько меньше порогового значения (более 25%). Такая ситуация объясняется как раз тем, что у пациентов имелась значимая гипертрофия миокарда ЛЖ: ТМЖП $18,7 (\pm 5,4)$ мм.

При общей схожести МРТ-картины миокарда клинические проявления у пациентов разнились: от бессимптомного течения до тяжелой СН и желудочковых НРС.

Сочетание дилатации и гипертрофии миокарда

Данный тип ремоделирования миокарда также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания [1] и у наших пациентов приводил к развитию всех возможных осложнений. В данную группу вошли 3 пациента: 2 мужчин и 1 женщина. Если у одного пациента отмечалось лишь наличие незначительного снижения ФВ, отсутствие нарушений ритма и проводимости сердца, а также жизнеугрожающих НРС, то у двух других пациентов в клинической картине преобладали явления выраженной СН, выявлены тромботические осложнения, а также жизнеугрожающие НРС. Кроме того, данные пациенты длительное время велись как больные с ГКМП, однако в дальнейшем стала отмечаться прогрессирующая дилатация полости ЛЖ со снижением

Таблица 2. Клиническая характеристика и показатели ремоделирования миокарда у детей с НМЛЖ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Пол	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	м	м	м	м	м	м	м	ж
Возраст	3 мес/1 год	1 год/5 лет	5 мес/3 года	5 лет/10 лет	5 лет/10 лет	1 год/5 лет	1 год/5 лет	2 года/7 лет	1 год/3 года	3 мес/1 год	6 мес/2 года	12 лет/16 лет	10 лет	13 лет	6 лет	10 лет
Тип ремоделирования миокарда	ДТ	ДТ	ДТ	ДТ	ИНМсФВ	ИНМсФВ	ИНМсФВ	ДТ	ДТ	ИНМсФВ	ДТ	ДТ	ГТ	ИИНМсФВ	ИНМсФВ	ИНМсФВ
Z=score КДР/Z-score КДП в динамике	5,7/2,7	5/0,5	5,4/1,7	2,04/1,1	-0,12/0,1	1,8/-0,3	1,6/-0,4	3,8/2,6	7,5/3,6	1,3/0,2	2,8/3,2	3,2/2,9	0,4	1,2	0,7	0,8
КДО инд/КДО инд в динамике, мл/м ²	166/82,5	176/55	184/61	100/74	42/51	98/69	83/59	192/131	183/116	73/74	122/130	127/106	40	86	60	62
ФВ (Simpson), %	21/32	31/46/56	36/44/62	42/49	61/53	50/50	52/53	33/32	21/33	54/70	8/27	38/26	78	49	76	55
ТМЖП, мм	4,9/6,2	5/5/5,5	4/5/4,5	5/6	7/6	5/6	5/6	5/5	4/4	4/4	4/4	7/8	17	7	6	6
Класс СН по ROSS	III/II	III/I	III/I	-	-	II/II	II/I	III/II	III/II	I/I	III-IV/II	-	-	-	-	-
Класс СН по NYHA	-	-	-	II/I	I/II	-	-	-	-	-	-	II/II	II	I	I	I
НРС	ЖЭС	-	-	-	-	-	-	НЖТ	-	-	-	ЖЭС	Предсердная тахикардия	Феномен укороченного интервала PQ	Феномен укороченного интервала PQ	-

сократительной способности миокарда, а по данным МРТ сердца зарегистрированы признаки выраженного интрамиокардиального фиброза.

В качестве клинического примера мы представляем пациента 36 лет с тяжелым течением заболевания. По данным МРТ сердца с контрастированием: отмечаются выраженная дилатация левых отделов сердца, двухслойное строение миокарда ЛЖ в верхушке, апикальных сегментах, среднем сегменте боковой стенки, соответствующие критериям некомпактной кардиомиопатии (более чем в 6 сегментах). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляет 3–7 мм, некомпактного – 18–22 мм. Некомпактный слой представлен губчатым миокардом. Индексированная масса НМ 40 г/м², что составляет 26,8% от массы миокарда ЛЖ (при норме до 25%), ФВ 27%. Повышена трабекулярность ПЖ. В области МЖП отмечается гипертрофия миокарда до 15 мм. Также отмечается выраженные фиброзные изменения в миокарде ЛЖ (рис. 5).

Изолированный НМ с сохранной ФВ

Около 1/3 всех пациентов ($n=23$; 32,3%) – с данным фенотипом заболевания. Клиническая картина у взрослых в своем большинстве ($n=14$) представлена бессимптомным течением, только у 3 больных имелись клинические проявления (2 с НРС и проводимости и 1 пациентка с хронической СН). При этом 15 взрослых и 2 детей с ИНМсФВ – родственники пробандов, у которых в свою очередь наблюдалось тяжелое клиническое течение, а также ДТ, ГТ НМЛЖ. Важно отметить, что среди пациентов с ИНМсФВ, характеризующимся в целом доброкачественным течением, встречаются случаи с прогрессирующим течением и клинически значимыми событиями. Кроме того, как сказано выше, большинство пациентов с ИНМсФВ – родственники пробандов с ДТ, ГТ и тяжелыми клиническими проявлениями. Все это делает необходимым проведение обязательного ежегодного обследования данной группы пациентов.

Изолированный НМ со сниженной ФВ

Данная группа пациентов ($n=4$; 6%) вынесена в отдельную подгруппу, так как эти больные находятся в «серой зоне» и требуют детального обследования и подбора медикаментозной терапии с последующим динамическим наблюдением.

Сочетание с ВПС

Данная группа пациентов немногочисленная ($n=3$), у 2 пациентов НМЛЖ сочетался с дефектом МЖП, у 1 – с двухстворчатым аортальным клапаном. Интерес к пациентам данной группы в первую очередь – со стороны молекулярно-генетических исследований (МГИ).

Обсуждение

Генетическая и фенотипическая гетерогенность НМЛЖ, развитие повышенной трабекулярности у беременных, атлетов, при гемохроматозе и хронических анемиях [5–7], дискутабельность относительно генеза кардиомиопатии делают актуальными исследования, посвященные изучению НМЛЖ. В то же время совершенствование визуализирующих методик, позволяющих оценивать морфологическую структуру миокарда, появление жестких диагностических критериев НМ [2] помогают нам провести дифференциацию кардиомиопатии от физиологической гипертрофии и более подробно разграничить различные типы ремоделирования миокарда. Однако исследований семейных случаев НМ, где бы освещалась тема различных фенотипов и клинических проявлений, описано не так много.

Так, в исследовании С. Stöhlberger и соавт. изучены спорадические случаи и диагноз НМЛЖ поставлен 273 больным. У 46% выявлен ДТ, ГТ – у 8%, промежуточный – у 17% и изолированный НМ – у 29% пациентов. За период в 7,4 года ($\pm 5,7$) умерли 84 пациента, а 6 – проведена трансплантация сердца. Самый высокий уровень смертности наблюдался в группах с ДТ и самый низкий – в группах с ГТ [8].

В исследование J. Waning и соавт. включены 143 пробы и помимо распределения по фенотипам также проведен семейный скрининг, который выявил 73 родственников с изолированным НМ и 34 – дилатационной кардиомиопатией или ГКМП без НМЛЖ. Интересно, что НМЛЖ с ДТ ассоциировался с систолической дисфункцией ЛЖ, повышенным риском серьезных неблагоприятных сердечных событий, а также с наличием ДТ у родственников. Выявление изолированного НМЛЖ у пробандов связано с более мягким клиническим течением и наличием изолированного НМЛЖ у родственников. Исследователи пришли к выводу, что фенотипы НМЛЖ связаны с исходом заболевания, а также что фенотип родственников может быть предсказан фенотипом НМЛЖ и мутацией пробандов. Это подчеркивает важность обследования родственников для оценки фенотипа и проведения стратификации рисков.

При оценке полученных нами результатов наиболее тяжелое клиническое течение также выявлено в группе с ДТ. Однако в отличие от коллег предсказать фенотип на основании фенотипа пробанда по нашим данным сложнее, поскольку мы получили различные сочетания фенотипов в семьях. В любом случае проведение семейного скрининга является неотъемлемой частью обследования пациентов с НМЛЖ. При выявлении родственника с любым фенотипом заболевания, даже с изолированным НМ, рекомендовано

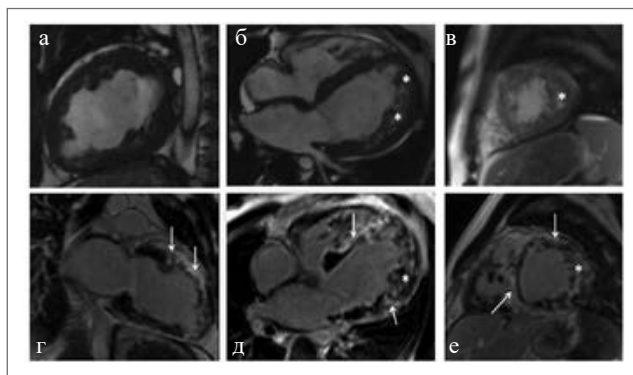


Рис. 5, а–в – МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность: а – длинная ось, двухкамерная проекция; б – длинная ось, четырехкамерная проекция; в – короткая ось; *слой НМ толщиной до 20–22 мм; г–е – отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на обширные зоны контрастирования некоронарогенной природы, расположенные субэпикардially в миокарде передней и боковой стенок ЛЖ, в МЖП со стороны правого желудочка, а также затеки контрастного препарата между трабекулами НМ.

динамическое наблюдение, поскольку прогрессирование заболевания или появление новых клинических симптомов может возникать с течением времени, что представлено в клинических примерах.

Хочется отметить, что, используя более специфические критерии НМЛЖ, мы попытались разделить пациентов с благоприятным течением заболевания и потенциально с неблагоприятным прогнозом. К сожалению, в настоящий момент трудно оценить достоверность полученных данных, учитывая небольшую выборку пациентов. Это, в свою очередь, может быть перспективой дальнейшего развития нашего исследования.

Заключение

Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. В одной семье возможно сочетание различных типов ремоделирования ЛЖ. ДТ ассоциирован с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. При ИНМсФВ клиническая картина наиболее благоприятна, однако в редких случаях наблюдаются серьезные клинические проявления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. О.В. Куликова: анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Р.П. Мясников: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Е.А. Мершина: обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; П.С. Пилюс: сбор, анализ и интерпретация данных; С.Н. Корецкий: проверка критически важного интеллектуального содержания, А.Н. Мешков: анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации

рукописи; А.В. Киселева: анализ и интерпретация данных; М.С. Харлап: проверка критически важного интеллектуального содержания; В.Е. Сеницын: обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Н.А. Сдвигова: анализ и интерпретация данных; Л.А. Гандаева: анализ и интерпретация данных; В.И. Барский: анализ и интерпретация данных; Ю.В. Деревнина: анализ и интерпретация данных; О.П. Жарова: анализ и интерпретация данных; Е.Н. Басаргина: анализ и интерпре-

тация данных; С.А. Бойцов: проверка критически важного интеллектуального содержания; О.М. Драпкина: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГТ – гипертрофический тип
ДТ – дилатационный тип
ДТ+ГТ – сочетание дилатационного и гипертрофического типа
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИНМнФВ – изолированный некомпактный миокард со сниженной фракцией выброса
ИНМсФВ – изолированный некомпактный миокард с сохранной фракцией выброса
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МГИ – молекулярно-генетические исследования

МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НМ – некомпактный миокард
НМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка
НРС – нарушения ритма сердца
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
СН – сердечная недостаточность
СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4
2. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi: 10.1007/s00330-012-2554-7
3. van Waning JJ, Moesker J, Heijmans D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e012993. doi: 10.1161/JAHA.119.012993
4. Мясников Р.П., Щербак Н.В., Куликова О.В., и др. Мутация гена DES в семье пробанд с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Рос. кардиол. журн*. 2017;10:9-16 [Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10:9-16 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-9-16
5. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible De Novo Left Ventricular Trabeculations in Pregnant Women. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554
6. Gati S, Papadakis M, Van Niekirk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1658-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.039
7. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303418
8. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2019;44(7):659-65. doi: 10.1007/s00059-018-4695-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2020



OMNIDOCTOR.RU

Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы (сравнительный анализ)

М.Ю. Юкина[✉], П.А. Карпова, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить прогностическую ценность определения хромогранина А (ХрА) в диагностике феохромоцитомы (ФХЦ).

Материалы и методы. Выполнено сравнительное аналитическое исследование с участием 157 пациентов с подозрением на ФХЦ, проводилась статистическая обработка результатов анализа суточной мочи на метанефрин (МН) и норметанефрин, а также анализа крови на ХрА по группам, которые включали пациентов без ФХЦ, с первичной опухолью или ее рецидивом, подтвержденными по данным мульти-спиральной компьютерной томографии, и/или скинтиграфии с метайодбензилгуанидином, и/или пробы с клонидином.

Результаты. Рассчитаны показатели эффективности методов по группам и отмечено, что наиболее низкие цифры чувствительности метода определения ХрА наблюдаются в группе с рецидивом ФХЦ (43,8%). При ее исключении из общей выборки специфичность метода сохранилась на высоком уровне (85,45%), а чувствительность значимо возросла – до 87,1%. Также значимо повысился и показатель чувствительности метода определения МН в суточной моче до 96,8% при специфичности в 98,2%. Получены данные о наличии корреляционной связи между диаметром опухоли и ее секреторной активностью: слабая – с уровнем ХрА [коэффициент корреляции Спирмена (ρ) 0,491] и сильная с суммарным уровнем метилированных катехоламинов – МКА (ρ 0,765). Ложноположительные результаты чаще отмечались у пациентов с другими нейроэндокринными опухолями (37,5%), а также у принимающих ингибиторы протонной помпы (43,75%). Чувствительность и специфичность метода определения ХрА в группе пациентов с результатами анализа на МН в пределах «серой зоны» оказались 50 и 86,1% соответственно.

Заключение. Анализ крови на ХрА можно рекомендовать в качестве подтверждающего теста для диагностики ФХЦ при сомнительных показателях МКА или при подозрении на рецидив ФХЦ. Применение теста в качестве метода 1-го ряда – только при отсутствии возможности исследования МКА. При интерпретации ХрА необходимо учитывать состояния, вызывающие ложноположительные результаты.

Ключевые слова: феохромоцитома, хромогранин А, метанефрин, норметанефрин, катехоламины

Для цитирования: Юкина М.Ю., Карпова П.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы (сравнительный анализ). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 389–396. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200678

ORIGINAL ARTICLE

Chromogranin A in diagnosis of pheochromocytoma (comparative analysis)

Marina Yu. Yukina[✉], Polina L. Karpova, Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Dmitry G. Beltsevich

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the prognostic value of determining Chromogranin A blood level in the diagnosis of PHEO.

Materials and methods. We conducted a comparative analytical study of 157 patients with suspected PHEO, statistical analysis of 24-hour urinary metanephrine and normetanephrine excretion test was performed, as well as a blood test for CrA, in groups that included patients without PHEO, with primary tumor or its recurrence, confirmed according to MSCT and/or scintigraphy with MIBG and/or the clonidine suppression test.

Results. The parameters of efficiency of these methods were calculated by groups and it was noted that the lowest sensitivity of the CrA determination method was observed in the group with recurrence of PHEO (43.8%), their exclusion from the entire sample didn't change specificity of the method and it remained at a high level (85.45%), though sensitivity significantly increased up to 87.1%. Sensitivity of determining 24-hour urinary metanephrine excretion also increased significantly up to 96.8%, with 98.2% of specificity. The correlation between diameter of the tumor and its secretory activity was identified: small – with CrA level (ρ 0.491) and strong – with total level of methylated catecholamines (ρ 0.765). False positive results were more often observed in patients present with other neuroendocrine tumors (37.5%), as well as those taking proton-pump inhibitors (43.75%). The sensitivity and specificity of CrA determining method in the group of patients with methanephrens elevated within “gray zone” appeared to be 50 and 86.1%, respectively.

Conclusion. A blood test for CrA can be recommended as a confirmatory test for diagnosing PHEO in cases of questionable methylated catecholamines indicators or in cases of suspected relapse of PHEO. The use of the test as a first-line method is only possible if there is no possibility to study methylated catecholamines. When interpreting CrA level, it is necessary to take into account the conditions that may cause false-positive results.

Keywords: pheochromocytoma, chromogranin A, metanephrine, normetanephrine, catecholamines

For citation: Yukina MYu, Karpova PL, Troshina EA, Platonova NM, Beltsevich DG. Chromogranin A in diagnosis of pheochromocytoma (comparative analysis). Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 389–396. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200678

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юкина Марина Юрьевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии. Тел.: +7(926)267-47-71; e-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8771-8300

Карпова Полина Львовна – врач-ординатор. ORCID: 0000-0002-2704-1027

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Платонова Надежда Михайловна – д.м.н., гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии. ORCID: 0000-0001-6388-1544

Бельцевич Дмитрий Германович – д.м.н., гл. науч. сотр. отд. хирургии. ORCID: 0000-0001-7098-4584

[✉]Marina Yu. Yukina. E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8771-8300

Polina L. Karpova. ORCID: 0000-0002-2704-1027

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Nadezhda M. Platonova. ORCID: 0000-0001-6388-1544

Dmitry G. Beltsevich. ORCID: 0000-0001-7098-4584

Введение

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) – редкие гетерогенные опухоли из хромоаффинных клеток, происходящие соответственно из мозгового слоя надпочечников или внемозговых ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. Опухоль надпочечниковой локализации обычно обнаруживается у 80–85% пациентов, а экстраадренальные образования – у 10–20% [1]. В целом катехоламин-секретирующие опухоли встречаются примерно у 0,3–0,5% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [2]. По оценкам, ежегодная заболеваемость составляет приблизительно 0,6 на 100 тыс. человек в год [3]. ФХЦ может возникать в любом возрасте, но наиболее часто – на 3–5-м десятилетии, с приблизительно одинаковым распределением между мужчинами и женщинами [4]. Около 10% ФХЦ и 20% ПГ злокачественные и характеризуются плохим прогнозом выживаемости. Примерно в 25–35% случаев ФХЦ может быть результатом мутаций и наследоваться как аутосомно-доминантный признак. С данным заболеванием ассоциировано более 14 генов. Некоторые наследственные случаи могут возникать в рамках таких комплексных состояний, как множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2А и 2В типа, синдром фон Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз или синдромы семейной ПГ 1, 3 или 4-го типа или же как семейная изолированная ФХЦ [5].

ФХЦ синтезирует катехоламины (адреналин, норадреналин, реже – дофамин), отдельно или в комбинации. Повышенная выработка данных веществ определяет спектр потенциальных симптомов, которые включают в себя классическую триаду: АГ, сердцебиение и обильное потоотделение. При этом характерны такие симптомы, как тревога и приступы паники, которые распространены и среди населения в целом, что затрудняет выявление заболевания. Для создания секреторных везикул с катехоламинами, а также их экзоцитоза необходимо наличие специальных нейроэндокринных секреторных белков – граинов, к которым в том числе относится и хромогранин А (ХрА). В дополнение к основной функции хромогранина – гранулогенезу ХрА является также предшественником многих функциональных пептидов, таких как вазостатин, панкреастатин, парастатин, серпинин и другие, которые выполняют различные физиологические нейроэндокринные функции. ХрА наиболее активно секретируется в хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечников, но также присутствует и в других нейроэндокриноцитах, располагающихся в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, околощитовидных железах, органах репродуктивной системы, адипоцитах, сердечно-сосудистой и иммунной системе. ХрА, являясь ключевым гормоном нейроэндокринных клеток, часто секретируется нейроэндокринными опухолями (НЭО), в том числе и ФХЦ. В связи с этим измерение его концентрации в крови дает информацию для их выявления, оценки прогноза и мониторинга пациентов [6].

Согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов, основой современной лабораторной диагностики ФХЦ является определение повышенных уровней свободных метанефринов (МН) в плазме или фракционированных МН в суточной моче (МН и норметанефрина – НМН) [7]. Данные вещества являются метаболитами (метилированными производными) катехоламинов. Определение немети-

лированных гормонов не используется в связи с быстрым разрушением и выведением их из плазмы (менее 1 мин), что делает данный метод ненадежным и малоинформативным. Чувствительность и специфичность метода определения метилированных катехоламинов (МКА) в крови составляют 96 и 85% соответственно, в то время как анализ суточной мочи обладает большей специфичностью (99,7%) при меньшей чувствительности (87,5%). Оба метода являются эталонными и необходимы для достоверной верификации диагноза. Тем не менее их выполнение сопряжено с определенными трудностями, которые могут привести к неточному результату. Так, сбор суточной мочи некомфортен для пациентов, требует использования соляной кислоты в качестве консерванта, что может быть небезопасным. Кроме того, не исключена ошибка в самой методике сбора или подсчете объема мочи, а на результат могут влиять некоторые пищевые продукты и лекарственные препараты. Техника проведения анализа для определения МКА в плазме подразумевает нахождение пациента в горизонтальном положении в течение 30 мин непосредственно перед забором крови, что не всегда возможно в амбулаторных условиях, а сам анализ осуществляется лишь в небольшом количестве лабораторий в нашей стране. При получении недостаточных данных для постановки диагноза (повышение МКА в пределах «серой зоны», когда имеет место менее чем 3-кратное повышение показателей относительно верхнего референсного порога) пациентов либо оставляют под динамическим наблюдением и повторно проводят анализ через 3–6 мес, что не исключает развития катехоламинового криза за этот период, либо применяют пробу с клонидином на основе исследования МКА в анализе крови до и через 3 ч после приема препарата, с соответствующими техническими сложностями и дополнительными рисками. Все эти недостатки делают крайне актуальным поиск других методов диагностики ФХЦ, наиболее удобных и простых в исполнении как для врачей, так и для пациентов, а также обладающих высокой точностью при минимальных затратах. Анализ крови на ХрА рассматривается как один из способов диагностики, соответствующий данным критериям.

Определение уровня ХрА в плазме в настоящее время наиболее часто используется для диагностики гастроинтестинальных НЭО, в особенности для мониторинга их рецидива после радикального лечения. Данный метод впервые для диагностики ФХЦ предложили R. Hsiao и соавт., по результатам проведенного исследования показатели эффективности теста оказались относительно высокими: чувствительность составила 83%, специфичность 96%. Кроме того, выявлена положительная корреляция ХрА с массой опухоли, ее экскреторной активностью [8]. В дальнейшем эти данные подтверждены во многих исследованиях. Так, в работах R. Bilek и соавт. показана значимая связь между концентрацией ХрА и наличием ФХЦ. В их работе 2008 г. [9] проводился сравнительный анализ лабораторных данных в группах пациентов с ФХЦ непосредственно перед оперативным лечением ($n=25$, в том числе 3 пациента с синдромом МЭН 2-го типа) и через 1 год после ($n=13$), с медуллярным раком щитовидной железы, но без ФХЦ ($n=22$), с врожденной дисфункцией коры надпочечников ($n=33$), контрольная же группа включала пациентов с наличием гормонально-неактивных опухолей надпочечников ($n=11$), 4 пациентов с АГ и 9 – с различными заболеваниями щитовидной железы. Пациенты с ФХЦ имели наибольшие значения уровня ХрА по сравнению со всеми остальными. Также незначительное повышение данного показателя

отмечено в группе с медулярным раком, по сути являющимся НЭО. Авторы в дальнейшем продолжили свои исследования по диагностике ФХЦ, показатели эффективности метода определения ХрА для выявления данного заболевания составили 90–93 и 92–96% для чувствительности и специфичности соответственно, при этом значения по определению МКА ненамного выше [10, 11].

Однако некоторые исследователи не подтверждают столь высокую диагностическую ценность метода. Например, в работе N. Unger и соавт. ХрА показал относительно низкие чувствительность и специфичность (73,9 и 74,2%) при пороговом уровне 215 мкг/л. Кроме того, авторы определили высокий уровень ХрА у 40% пациентов после оперативного лечения [12]. Такие результаты могут быть связаны, по мнению авторов, с наличием у этих пациентов сниженной почечной функции или приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП), что не учитывалось при проведении анализа данных. Кроме того, не учитывали и возможность наличия других НЭО. В работе же E. Al-Risi и соавт. ХрА изучался как маркер различных НЭО, при этом анализировали и сопутствующие состояния пациентов, которые могут влиять на его уровень. Показано, что чувствительность составила 84,2%, а специфичность – 78,2%, у пациентов с ложноположительным результатом диагностировали гипертоническую болезнь, хроническую болезнь почек, сердечную недостаточность, язвенную болезнь, хроническую диарею, гипотиреоз, астму и сахарный диабет, некоторые пациенты применяли ИПП [13]. Часть работ показывает, что ХрА оценивает лишь факт наличия секреторной активности НЭО, но не позволяет определить характер образования. По данным метаанализа, включающего 13 исследований (1260 пациентов с НЭО и 967 здоровых добровольцев), чувствительность метода определили в 73%, 95% доверительный интервал (71%; 76%), а специфичность 95% (93%; 96%) [14] с относительно низкой прогностической ценностью [15]. Определено, что чувствительность метода для прогнозирования локализации НЭО крайне низкая (43%), немного выше для выявления метастазов – 57% [16].

Относительно высокая чувствительность метода определения ХрА при низкой специфичности позволяет некоторым авторам предлагать его в качестве первичной диагностики (исключения) ФХЦ, с последующим формированием более малочисленной группы пациентов для наблюдения и выявления заболевания, что снизило бы нагрузку на амбулаторное звено при минимальном риске пропуска потенциальных больных [17]. Например, в исследовании P. Glinicki и соавт. показано, что у всех пациентов с ФХЦ наблюдался повышенный уровень ХрА, при этом встречались случаи его повышения при других состояниях (образования, продуцирующие кортизол) [18]. Кроме того, метод первичной диагностики может помочь избежать проведения необоснованных визуализирующих исследований и оперативных вмешательств пациентам, которые в них не нуждаются, что и показали в своей работе L. Giovanella и соавт. Анализ лабораторных данных 348 пациентов выявил повышенный ХрА у 39 из них, при этом у 18 в дальнейшем диагностирована ФХЦ по результатам скинтиграфии с метайодбензилгуанидином. Все 18 характеризовались значительным повышением уровня данного маркера, при этом пациенты со значениями в пределах референсного интервала действительно не нуждались в дальнейшем обследовании, так как заболевания не имели [19].

Таким образом, анализ литературных данных мировых исследований относительно метода определения ХрА в плазме для выявления ФХЦ показал неоднозначные данные о его эффективности и надежности. Как и на все современные эталонные диагностические маркеры данного заболевания, на результат ХрА также может влиять наличие определенных сопутствующих состояний, биохимически и морфологически сходных с ФХЦ. Но при этом методика очевидно лишена изложенных недостатков рутинного скрининга, так как проведение теста не требует много времени, специальной подготовки, неопасно и экономически выгодно.

С учетом актуальности проблемы поставлены следующие задачи: проанализировать первичные данные уровня ХрА у пациентов с ФХЦ и гормонально-неактивными образованиями надпочечников; установить чувствительность и специфичность метода определения ХрА в диагностике ФХЦ в сравнении с определением МКА в суточной моче; выявить группы пациентов, для которых применение данного метода наиболее/наименее целесообразно.

Материалы и методы

В сравнительное аналитическое исследование включены 157 больных с подозрением на ФХЦ. Наиболее частыми причинами поиска ФХЦ являлись: АГ, образования надпочечников, панические/тревожные расстройства и обследование пациентов с медулярным раком щитовидной железы перед операцией. Всем пациентам проведено исследование МКА в анализе суточной мочи (эталонный метод) и ХрА в анализе крови. Диагноз считался лабораторно подтвержденным при показателе МН или/и НМН выше 3-кратного уровня верхнего референса (936 и 1335 мкг/сут соответственно). Значения МН и НМН в пределах 3-кратного повышения расценены как «серая зона» (для анализа использовался наибольший показатель – либо МН, либо НМН). Положительным результатом анализа на ХрА считался его уровень выше 2 нмоль/л.

Все пациенты (1-я группа) разделены на 3 основные группы с учетом наличия первично диагностированной ФХЦ (2-я группа), рецидива ФХЦ (3-я группа) и отсутствия данного заболевания (4-я группа).

На основании полученных данных рассчитаны показатели эффективности методов (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов) и проведен их сравнительный анализ как в целом выборке, так и отдельно по группам.

Подтверждение наличия ФХЦ основывалось на данных лабораторно-инструментального обследования (мульти-спиральная компьютерная томография органов брюшной полости, и/или скинтиграфия с метайодбензилгуанидином, и/или проба с клонидином). Большинство пациентов с ФХЦ проведено оперативное лечение с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel XLSTAT, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), применялся общепринятый метод статистического анализа – ROC-анализ, о статистической значимости различий качественных признаков судили по критерию Мак-Немара, а для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристики эффективности методов диагностики ФХЦ в 1-й группе ($n=157$)

Параметр	ХрА, %	МКА, %	p
Se	72,3 [58,8; 83,4]	70,2 [57,4; 82,2]	0,68
Sp	85,5 [77,6; 91,2]	98,2 [93; 99,8]*	0,0001
+PV	87,9	88,5	0,87
-PV	68	94,3*	<0,05

*Здесь и далее – статистически значимое различие.

Таблица 2. Характеристики эффективности методов диагностики ФХЦ во 2-й группе ($n=31$)

Параметр	ХрА, %	МКА, %	p
Se	87,1	96,8	0,17
Sp	–	–	–
+PV	100	100	1
-PV	0	0	1

Таблица 3. Характеристики эффективности методов диагностики ФХЦ в 3-й группе ($n=16$)

Параметр	ХрА, %	МКА, %	p
Se	43,8	18,8	0,14
Sp	–	–	–
+PV	100	100	1
-PV	0	0	1

Таблица 4. Характеристики эффективности методов диагностики ФХЦ в 4-й группе ($n=110$)

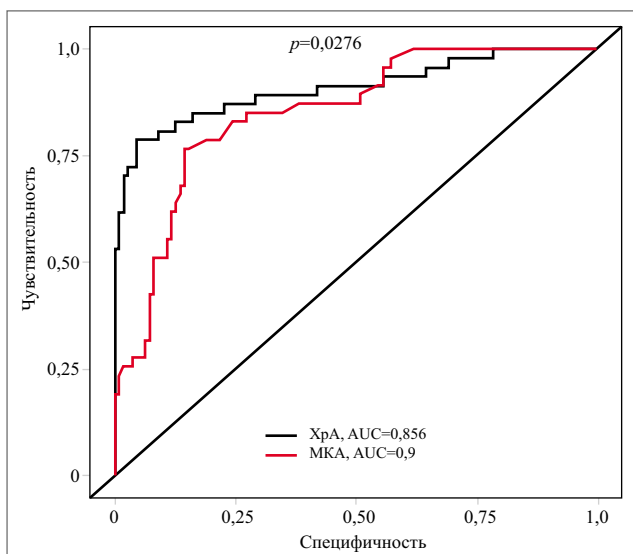
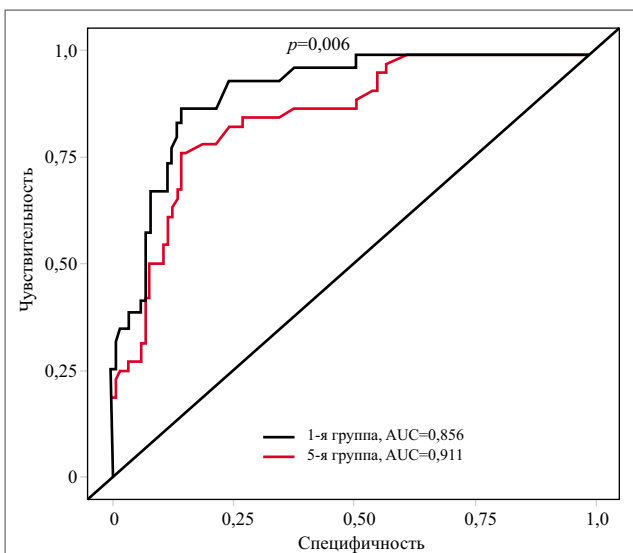
Параметр	ХрА, %	МКА, %	p
Se	–	–	–
Sp	85,5	98,2*	0,0007
+PV	0	0	1
-PV	100	100	1

Таблица 5. Характеристики эффективности метода определения ХрА (1, 5-я группы)

Параметр	1-я группа, %	5-я группа, %	p
Se	72,3 [58,8; 83,4]	87,1 [71,2; 95,5]*	0,018
Sp	85,5 [77,6; 91,2]	85,5 [77,6; 91,2]	1
+PV	87,9	62,8*	<0,05
-PV	68	95,9*	<0,05

Результаты

Исследование ХрА в анализе крови и МКА в анализе суточной мочи проведено 157 пациентам с подозрением на ФХЦ: 111 женщинам и 46 мужчинам, медиана возраста 47,5 года [15; 78]. У 31 пациента впоследствии диагностирована первичная хромоффинная опухоль, у 16 – выявлен рецидив ФХЦ, у 110 – диагноз не подтвержден. Таким

**Рис. 1.** Эффективность методов определения ХрА в анализе крови и МКА в анализе суточной мочи в 1-й группе.**Рис. 2.** Эффективность метода определения ХрА по 1 и 5-й группам.

образом, среди пациентов с подозрением на ФХЦ опухоль подтверждена в 42,7% случаев.

Рассчитаны показатели эффективности методов по основным группам (табл. 1–4, рис. 1).

При проведении анализа отмечено, что наиболее низкие цифры чувствительности для метода определения ХрА наблюдаются в 3-й группе. При исключении из 1-й группы 3-й группы (сформирована 5-я группа; $n=141$) получены следующие данные: специфичность метода определения ХрА сохранилась на высоком уровне и составила 85,45%, при этом чувствительность значимо возросла до 87,1% (табл. 5, рис. 2).

В 5-й группе также значимо повысился показатель чувствительности метода определения МКА в суточной моче до 96,8% (табл. 6, рис. 3).

Таким образом, отмечено, что в 5-й группе показатели эффективности метода определения ХрА приблизились к

Таблица 6. Характеристики эффективности метода определения МКА по 1 и 5-й группам

Параметр	1-я группа, %	5-я группа, %	<i>p</i>
Se	70,2 [57,4; 82,2]	96,8 [83; 100]*	<0,05
Sp	98,2 [93; 99,8]	98,2 [93; 99,8]	1
+PV	88,5	93,8	0,11
-PV	94,3	100*	0,043

Таблица 7. Сравнение характеристик эффективности методов в 5-й группе

Параметр	ХрА, %	МКА, %	<i>p</i>
Se	87,1 [71,2; 95,5]*	96,8 [83; 100]*	0,003
Sp	85,5 [77,6; 91,2]	98,2 [93; 99,8]*	0,0001
+PV	62,8	93,8*	<0,05
-PV	95,9	100*	0,016

методу определения МКА в моче, хотя и остались на более низком уровне (табл. 7, рис. 4).

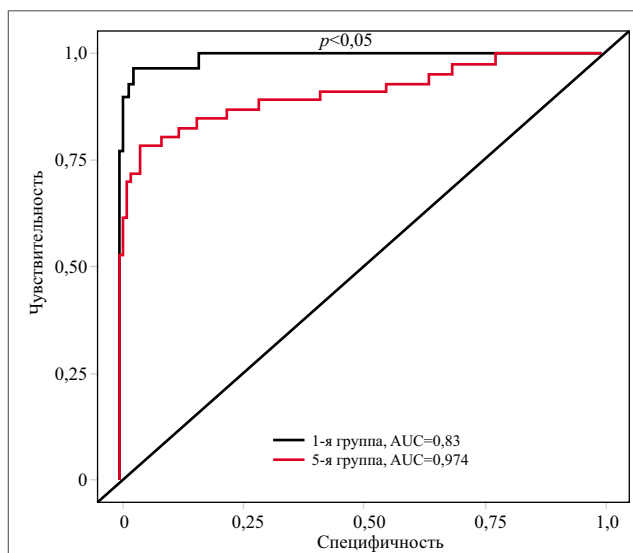
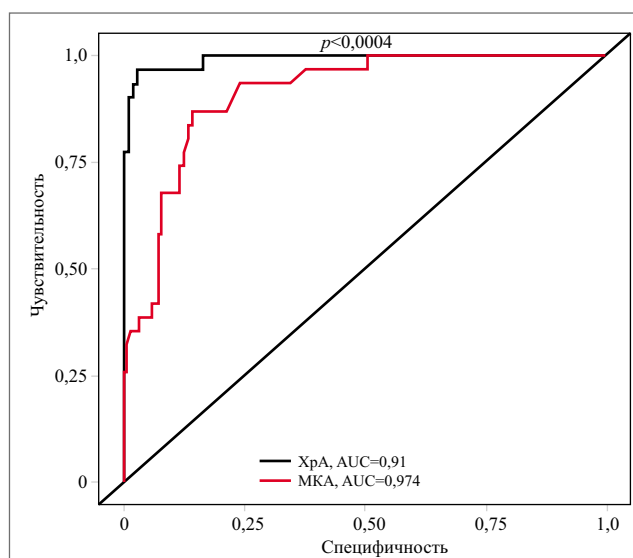
С целью выяснения причины ложноотрицательных результатов определения ХрА у пациентов с ФХЦ (2 и 3-я группы; $n=47$) больные повторно разделены на группы: с ложноотрицательным (6-я группа; $n=13$) и с истинноположительным результатом (7-я группа; $n=34$). Далее в этих группах проведен сравнительный анализ относительно диаметра опухоли (или сумма диаметров опухолей, если более одного узла; при наличии трех или двух размеров принимался к расчету больший), уровня и типа экскреции МН и НМН (уровень – суммарно; тип экскреции определялся гормоном, экскреция которого больше другого в 1,5 раза, либо как «смешанный», если меньше). Согласно полученным данным, в 6-й группе диаметр опухоли и уровень МКА значимо меньше, чем в 7-й группе: (25 мм [14; 36]) против 51 мм [35,75; 66,75] при $p=0,0005$ для размера образований и 3184,9 мкг/сут [1457,4; 6453,8] против 823,7 мкг/сут [382,7; 1325,1] при $p=0,001$ для МКА; определена слабая корреляция между уровнем ХрА и диаметром опухоли ($\rho=0,491$, $p<0,05$), а также сильная с уровнем МКА ($\rho=0,765$, $p<0,05$). Данные взаимосвязи наглядно представлены на рис. 5, 6.

Кроме того, между 6 и 7-й группами не выявлено значимых различий по преимущественному типу экскреции, наиболее часто отмечался норметанефриновый в 7-й группе (табл. 8).

С целью выяснения причины ложноположительных результатов определения ХрА у пациентов без ФХЦ (4-я группа; $n=110$) больные разделены на группы: с ложноположительным (8-я группа; $n=16$) и с истинноотрицательным результатом (9-я группа; $n=94$). Далее в этих группах

Таблица 8. Преимущественный тип экскреции в 6 и 7-й группах

Тип экскреции	6-я группа	7-я группа	<i>p</i> (между группами)
Норметанефриновый	69,20%	67,6%*	0,9
Метанефриновый	0%	14,7%	0,15
Смешанный	30,70%	17,7%	0,34
<i>p</i>	0,06	0,001	

**Рис. 3. Эффективность метода определения МКА в 1 и 5-й группах.****Рис. 4. Эффективность методов определения ХрА в анализе крови и МКА в анализе суточной мочи в 5-й группе.**

проведен сравнительный анализ относительно уровня экскреции МН и НМН (суммарно МН и НМН), показателей МКА в пределах «серой зоны», приема ИПП, наличия других НЭО. Согласно полученным данным, в 8-й группе другие НЭО встречались в 37,5% случаев, 43,75% пациентов принимали ИПП. Однако уровень МКА в этой группе значимо не отличался от 9-й группы ($p=0,9$). Всего 31 (28,2%) пациент из 9-й группы имел показатели МКА в пределах «серой зоны», в 8-й группе статистически значимо чаще встречались такие результаты: у 5 (31,3%) человек, $p<0,05$. Наиболее часто

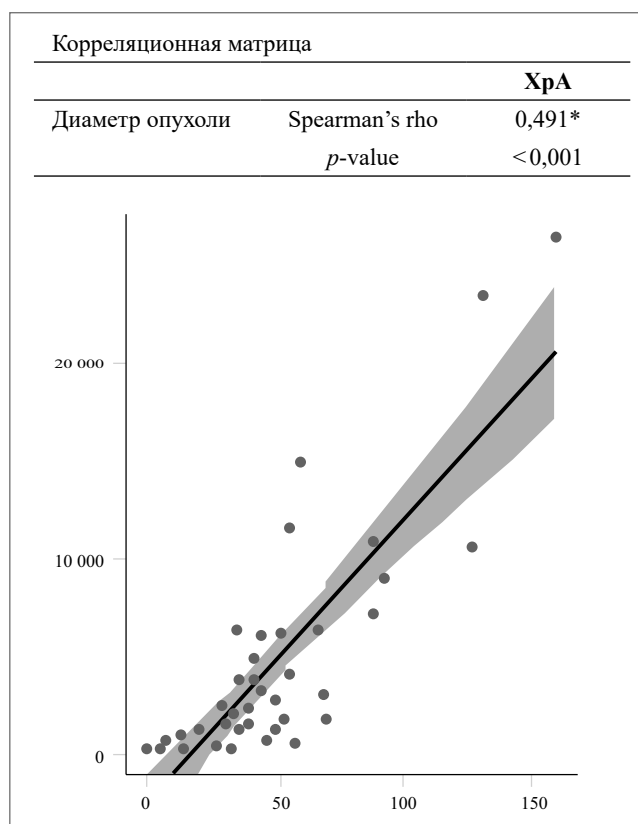


Рис. 5. Корреляция между размером опухоли и уровнем ХрА в 2 и 3-й группах.

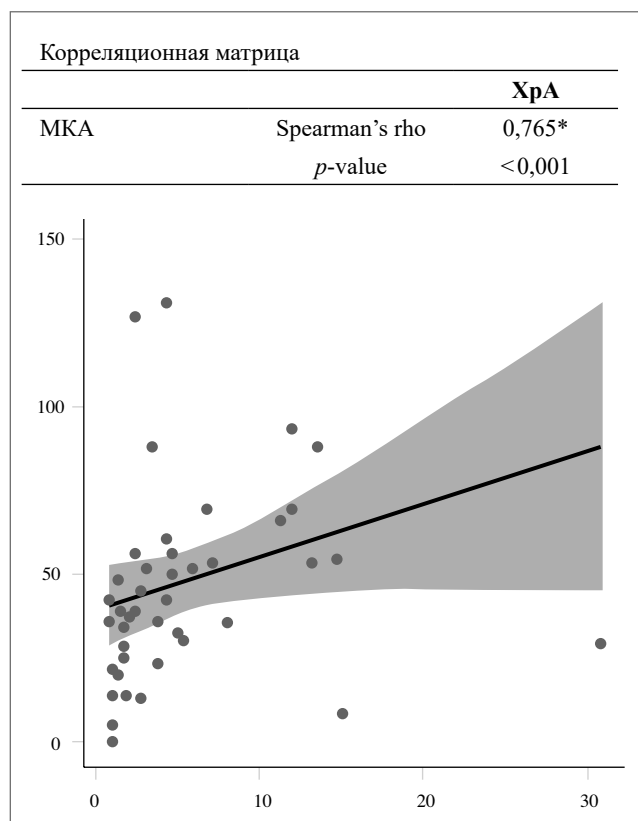


Рис. 6. Корреляция между уровнем ХрА и суммарным уровнем МКА в 2 и 3-й группах.

Таблица 9. Преимущественный тип экскреции в 9-й группе

Тип экскреции	9-я группа
Норметанефриновый	72,2%*
Метанефриновый	2,8%
Смешанный	25%
p	0,002

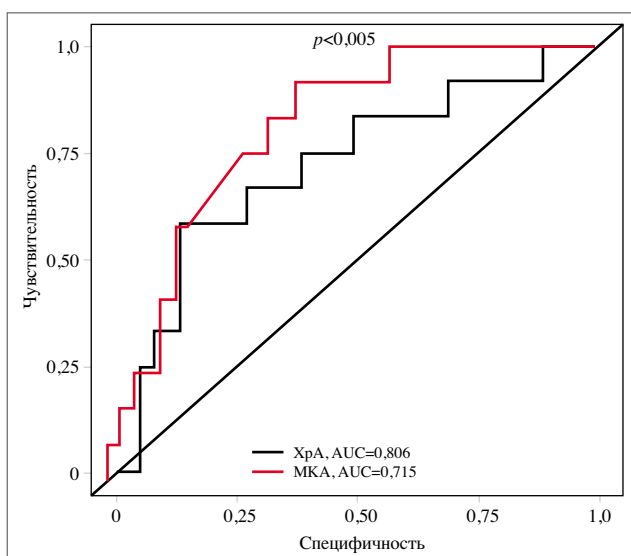


Рис. 7. Эффективность методов определения ХрА в анализе крови и МКА в анализе суточной мочи в 10-й группе.

среди пациентов со значениями МКА в «серой зоне» отмечался норметанефриновый тип экскреции (табл. 9).

Кроме того, уровень ХрА среди пациентов 4-й группы оказался достоверно более высоким у пациентов с полученными результатам МКА в пределах «серой зоны» ($p=0,000336$) и составил 2,25 [0,3; 9], в то время как у пациентов с нормальными показателями МКА он составил 0,87 [0,1; 1,7].

Для проверки эффективности метода определения ХрА в качестве уточняющего теста при получении результата анализа суточной мочи на МКА в пределах «серой зоны» в исследовании выделена группа таких пациентов (10-я группа, $n=48$). Чувствительность и специфичность метода в 10-й группе оказалась 50 и 86,1% соответственно (рис. 7).

Обсуждение

Исследование ХрА в анализе крови и МКА в анализе суточной мочи проведено 157 пациентам с подозрением на ФХЦ: 111 женщинам и 46 мужчинам, средний возраст в группе составил 47,5 года [20]. Средний возраст выявления ФХЦ соответствует общемировым данным, которые обозначают 3–5-е десятилетие жизни [4]. Преимущество для лиц женского пола также отмечается многими авторами, но в незначительной степени. По нашему мнению, смещение выборки в данном случае связано всего лишь с традиционно более внимательным отношением к своему здоровью женщин, в отличие от мужчин.

В общей группе пациентов с подозрением на ФХЦ опухоль подтверждена в 42,7% случаев. Здесь важно акцентировать внимание на смещении выборки пациентов в связи

с тем, что обращаемость в специализированный стационар уже сама по себе носит ограничительный характер: большая часть пациентов с АГ и инциденталомой уже первично осмотрена специалистами, и зачастую не одним (терапевт, кардиолог, рентгенолог, эндокринолог, онколог). В действительности распространенность хромаффинной опухоли гораздо меньше: 1 пациент на 2,5–6,5 тыс. населения [1].

На основании полученных данных рассчитаны показатели эффективности методов по группам и отмечено, что наиболее низкие цифры чувствительности наблюдались в группе с рецидивом ФХЦ – 43,8% для ХрА и 18,8% – для МКА. При исключении этой группы из всей выборки чувствительность метода определения ХрА значимо возросла с 72,3 до 87,1%, но возросла и для определения МКА с 70 до 96,8%. При этом специфичность метода определения ХрА и в общей выборке, и в группе пациентов с показателями МКА в пределах «серой зоны» оставалась относительно высокой – 86% (98,2% для МКА). Таким образом, несмотря на перечисленные недостатки метода определения МКА в анализе суточной мочи, он остается методом 1-го ряда в диагностике ФХЦ. Учитывая относительно высокую специфичность, метод определения ХрА может применяться как подтверждающий тест при подозрении на рецидив ФХЦ или при сомнительных показателях МКА, но как единственный и первичный – только при отсутствии возможности исследования МКА.

Согласно полученным данным в группе с ложноотрицательным результатом диаметр опухоли и уровень МКА значимо меньше, чем в группе с истинноположительным, определена средней силы корреляция между уровнем ХрА и диаметром опухоли, а также сильная – с уровнем экскреции МКА (положительная корреляция уровня МКА и ХрА получена и в других группах). Таким образом, выявление крупной опухоли надпочечника при незначительном повышении ХрА сомнительно относительно диагноза ФХЦ. Обычно крупные опухоли отличаются значимо повышенной секрецией и, соответственно, яркими клиническими проявлениями, а такие пациенты как раз и попадают под прицельное обследование. Иначе дело обстоит с пациентами, у которых, например, выявлен медуллярный рак щитовидной железы, отсутствуют клинические признаки, подозрительные на ФХЦ, и в рамках предоперационного обследования им необходимо исключить ФХЦ. Таким пациентам следует применять более чувствительный метод.

Похожие данные относительно корреляции между диаметром опухоли и ее секрецией получены в исследовании на группе пациентов с ФХЦ при определении МКА в суточной моче и обусловлены едиными гистогенетическими особен-

ностями нейроэндокринной ткани, продуцирующей как катехоламины, так и ХрА [21]. Положительная связь между размером опухоли и уровнем гормональной секреции часто описывается для высокодифференцированных опухолей с большим количеством секреторных гранул [22]. В связи с этим можно предположить, что при злокачественной ФХЦ могут отмечаться нормальные или сниженные показатели ХрА. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение дополнительного исследования, так как в нашей выборке злокачественная ФХЦ отсутствовала (точнее, не выявлено метастатическое поражение).

Преимущественное большинство пациентов в нашей работе с норметанефриновым типом экскреции и значимо по типу экскреции не различались по группам. Метанефриновый тип встречается редко и характерен для ФХЦ при МЭН 2-го типа [23]. Наиболее часто среди пациентов со значениями МКА в «серой зоне» также отмечался норметанефриновый тип экскреции. Известно, что повышение в пределах «серой зоны» МН в большинстве случаев обозначает именно опухолевую секрецию, а НМН, напротив, физиологическую активацию симпатической нервной системы [24].

В нашей работе большинство случаев ложноположительного результата ожидаемо получено у пациентов с другими НЭО и принимающих ИПП, что также согласуется с данными других авторов [25].

Заключение

Таким образом, определение ХрА в анализе крови является относительно точным, быстрым, безопасным, легким в исполнении и недорогим дополнительным методом лабораторной диагностики ФХЦ. Анализ крови на ХрА можно рекомендовать в качестве подтверждающего теста для диагностики ФХЦ при сомнительных показателях МКА или при подозрении на рецидив ФХЦ. Применение теста в качестве метода 1-го ряда – только при отсутствии возможности исследования МКА.

При интерпретации результата анализа на ХрА необходимо учитывать состояния, вызывающие ложноположительное повышение, особенно при таких заболеваниях, как хроническая сердечная и почечная недостаточность, а также применение некоторых лекарственных средств (ИПП). Кроме того, важно помнить, что ХрА может быть маркером любой другой НЭО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИПП – ингибиторы протонной помпы
МКА – метилированные катехоламины
МН – метанефрин
МЭН – множественная эндокринная неоплазия

НМН – норметанефрин
НЭО – нейроэндокринная опухоль
ПГ – параганглиома
ФХЦ – феохромоцитома
ХрА – хромогранин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The north american neuroendocrine tumor society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-83. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective Study on the Prevalence of Secondary Hypertension among Hypertensive Patients Visiting a General Outpatient Clinic in Japan. *Hypertens Res* Vol. 2003;27(3):193-202. doi: 10.1291/hyres.27.193
- Neumann HPH, Young WJF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-65. doi: 10.1056/NEJMra1806651
- Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K, et al. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):507-15. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.008

5. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, et al. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res*. 2004;31:45-60. doi: 10.1159/000074657
6. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(4):365-71. doi: 10.1111/eci.12245
7. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498
8. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(1):33-45. doi: 10.1097/00005792-199101000-00003
9. Bílek R, Ík LŠŘ, Ciprová V, et al. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57:171-9.
10. Bílek R, Zelinka T, Vlček P, et al. Radioimmunoassay of Chromogranin A and Free Metanephrines in Diagnosis of Pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2017;66:397-408. doi: 10.33549/physiolres.933719
11. Bílek R, Zelinka T, Vlček P, et al. Deconjugated Urinary Metanephrine, Normetanephrine and 3-Methoxytyramine in Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Physiol Res*. 2015;64:313-22. doi: 10.33549/physiolres.933109. PMID: 26680494
12. Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T, et al. Plasma and Urinary Metanephrines Determined by an Enzyme Immunoassay, but not Serum Chromogranin A for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Patients with Adrenal Mass. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(8):494-500. doi: 10.1055/s-0032-1309007
13. Al-risi ES, Al-essry FS. Chromogranin A as a Biochemical Marker for Neuroendocrine Tumors: A Single Center Experience at Royal Hospital, Oman. *Oman Med J*. 2017;32(5):365-70. doi: 10.5001/omj.2017.71
14. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0124884
15. Kidd M, Bodei L, Modlin IM. Chromogranin A: any relevance in neuroendocrine tumors? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016. 2016;23(1):28-37. doi: 10.1097/MED.0000000000000215
16. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: Clinical role. *Ann Oncol*. 2003;14(7):1135-41. doi: 10.1093/annonc/mdg279
17. Zawadzka-Leska SK, Radziszewski M, Malec K, Stadnik AUA. Predictive value of chromogranin a in a diagnosis towards Pheochromocytoma in adrenal incidentaloma. *Endocr Care*. 2016;12(4):437-42. doi: 10.4183/aeb.2016.437
18. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L, et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):358-62. doi: 10.5603/ep.2013.0018
19. Giovanella L, Ceriani L, Balerna M, et al. Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy in patients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52(1):84-8.
20. De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2841-9. doi: 10.1210/jc.2009-0303
21. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии*. 2013;3:19-26 [Yukina MY, Troshina EA, Beltsevich DG, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problemy endokrinologii*. 2013;3:19-2 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359319-26
22. Ardill JES, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(4):777-90. doi: 10.1016/j.ecl.2010.09.001
23. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7-41. doi: 10.1038/jid.2014.371
24. Herman DS, Lam L, Taylor M, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):97-111. doi: 10.1038/jid.2014.371
25. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion*. 2011;84(1):22-8. doi: 10.1159/000321535

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2020



OMNIDOCTOR.RU

Жесткость аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц европейской и южноазиатской этнической принадлежности

Т.А. Бродская, Н.И. Репина[✉], В.А. Невзорова, Н.Г. Плехова, В.Б. Шуматов

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Цель. Оценить уровень кардиоваскулярного риска (КВР) с учетом показателей артериальной жесткости и уровня адипокинов у лиц молодого возраста разной этнической принадлежности (европейской и южноазиатской).

Материалы и методы. Обследованы 290 человек европейской (славянской) и южноазиатской (корейской) этнической принадлежности 19–49 лет с наличием и без артериальной гипертензии. Выполнены клинические, антропометрические, лабораторные исследования, оценен уровень резистина и адипонектина крови. Суммарный КВР определяли по шкале SCORE, до 40 лет – по шкале относительного риска. Жесткость аорты исследовали методом неинвазивной артериографии.

Результаты. У лиц европейской этнической принадлежности регистрировались более высокие показатели артериального давления, индекса массы тела, окружности талии, уровней резистина и адипонектина. Скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) достоверно не различалась в этнических группах. По шкале SCORE у лиц европейской и южноазиатской расы в общих группах и группах с артериальной гипертензией определен умеренный абсолютный риск, у лиц моложе 40 лет – умеренный относительный риск без достоверной разницы между группами. Однако у лиц корейской этнической принадлежности чаще (46,9% по сравнению со славянами – 22,2%) регистрировались повышенные значения СПВА (более 10 м/с). Выявлены более тесные достоверные корреляционные связи уровня артериального давления с индексом массы тела, окружностью талии, СПВА у лиц корейской этнической принадлежности. Описаны этнические различия соотношения адипокинов крови и их взаимосвязей с антропометрическими и гемодинамическими характеристиками.

Заключение. Оценка КВР по традиционным шкалам не всегда точно отражает его реальный уровень. Получены новые сведения об особенностях адипокинового обмена и его связях с ранними проявлениями сосудистого ремоделирования у лиц молодого возраста в зависимости от расы. С учетом этнических различий рекомендована углубленная диагностика КВР у южноазиатов. Данные могут быть полезны для разработки персонализированных программ диагностики и оценки КВР.

Ключевые слова: резистин, адипонектин, жесткость аорты, скорость распространения пульсовой волны, этнические различия, кардиоваскулярный риск

Для цитирования: Бродская Т.А., Репина Н.И., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Шуматов В.Б. Жесткость аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц европейской и южноазиатской этнической принадлежности. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 397–403. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200679

ORIGINAL ARTICLE

Aortic stiffness and content of adipokines in the serum in persons of European and South Asian ethnic

Tatiana A. Brodskaya, Nina I. Repina[✉], Vera A. Nevzorova, Natalia G. Plekhova, Valentin B. Shumatov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the cardiovascular risk (CVR) based on arterial stiffness and content of adipokines in young-aged persons of different ethnicity (European and South Asian).

Materials and methods. 290 persons of European (Slavic) and South Asian (Korean) ethnicity aged from 19 to 49 years with and without arterial hypertension (AH) were examined. Clinical, anthropometric, laboratory examinations were performed, levels of resistin and adiponectin of blood were assessed. Total CVR was assessed by SCORE scale, patients under the age of 40 years were assessed by relative risk scale. Aortic stiffness was examined by non-invasive arteriography.

Results. Patients of European ethnicity had higher blood pressure (BP), body mass index (BMI), waist circumference (WC), levels of resistin and adiponectin. Pulse wave velocity in the aorta (PWVA) did not differ significantly in ethnic groups. According to the SCORE scale in individuals of the European and South Asian races in general groups and groups with arterial hypertension a moderate absolute risk was determined, in individuals under 40 years of age a moderate relative risk was determined without a significant difference between the groups. However increased levels of PWVA (more than 10 m/s) were registered more often in Korean ethnicity (46.9% compared to Slavic ethnicity, 22.2%). Closer reliable correlations between the level of BP and BMI, WC, PWVA were revealed in Korean ethnicity. Ethnic differences in correlation of adipokines in blood and their dependence on anthropometric and hemodynamic characteristics were described.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Репина Нина Ивановна – ассистент Института терапии и инструментальной диагностики. Тел.: +7(914)656-41-83; e-mail: doc.ninaivanova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7507-1415

Бродская Татьяна Александровна – д.м.н., доц. проф. Института терапии и инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0002-9836-6339

Невзорова Вера Афанасьевна – д.м.н., проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Плехова Наталья Геннадьевна – д.б.н., зав. центральной научно-исследовательской лаб. ORCID: 0000-0002-8701-7213

Шуматов Валентин Борисович – д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-9645-3471

[✉]Nina I. Repina. E-mail: doc.ninaivanova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7507-1415

Tatiana A. Brodskaya. ORCID: 0000-0002-9836-6339

Vera A. Nevzorova. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Natalia G. Plekhova. ORCID: 0000-0002-8701-7213

Valentin B. Shumatov. ORCID: 0000-0002-9645-3471

Conclusion. The assessment of CVR according to traditional scales does not always accurately represent its real level. New information was obtained on the features of adipokine metabolism and its connections with early manifestations of vascular remodeling in young-aged depending on the race. Taking into account ethnic differences, we recommend in-depth diagnostics of CVR in South Asians. The data can be useful for the design of personalized programs for the diagnostics and assessment of CVR.

Keywords: resistin, adiponectin, aortic stiffness, pulse wave velocity, ethnic differences, cardiovascular risk

For citation: Brodskaya TA, Repina NI, Nevzorova VA, Plekhova NG, Shumatov VB. Aortic stiffness and content of adipokines in the serum in persons of European and South Asian ethnic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 397–403. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200679

Актуальность

Современная парадигма профилактики сердечно-сосудистой смертности основана на поиске факторов риска (ФР) и их стратификации. Прогностическая значимость известных шкал и систем оценки кардиоваскулярного риска (КВР) находится в зоне активной дискуссии [1–3]. Большинство экспертов склоняются к необходимости поиска биологических маркеров, позволяющих индивидуализировать оценку риска сердечно-сосудистых событий в более раннем возрастном диапазоне, чем большинство принятых шкал стратификации риска. Особую актуальность приобретают подходы, связанные с исследованием интегральных показателей КВР, которые отражают реализованное воздействие суммы ФР на организм в течение всей жизни, включая фенотипические и генетические особенности человека. Одно из самых важных мест в системе реклассификации КВР занимают маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования, в частности показатели жесткости аорты и крупных артерий.

Значимым подходом в оценке реализации ФР является учет этнических особенностей индивидуума, которые включены в ряд шкал оценки в виде поправочных коэффициентов или дополнительных баллов в рекомендациях европейских и американских сообществ [1, 4]. Проводимые на территории Российской Федерации немногочисленные исследования показали существенные различия распространенности и выраженности ФР у лиц разных этнических групп [5]. Урбанизация, изменение образа жизни и распространенность нехарактерных для традиционного пищевого рациона продуктов питания могут оказывать более существенное влияние на лиц, вынужденных жить вне исторических мест проживания, делая их более уязвимыми для формирования неблагоприятного метаболического фенотипа. Принимая во внимание очевидные антропометрические различия между этносами, актуальность таких ФР, как избыточная масса тела, нарушения углеводного и липидного обмена [1, 4], особый интерес представляет оценка особенностей метаболизма жировой ткани в связи с уровнем КВР и маркерами доклинического поражения органов-мишеней.

Цель исследования – оценка уровня КВР с учетом показателей артериальной жесткости и уровня адипокинов у лиц молодого возраста разной этнической принадлежности (европейской и южноазиатской).

Материалы и методы

Обследованы 290 человек в возрасте 19–49 лет, жители Приморского края и Сахалинской области: 153 человека (средний возраст $37,9 \pm 1,1$) европейской (славянской) и 137 человек (средний возраст $38,7 \pm 0,8$) южноазиатской (корейской) этнической принадлежности, мигранты II–III поколения. Каждая этническая группа разделена на 2 подгруппы: А – лица без артериальной гипертензии (АГ), Б – с документированной АГ. В исследовании приняли участие

пациенты, пришедшие на диспансеризацию в поликлинику по месту жительства. Согласно первичным медицинским документам (форма 025у) у большинства лиц с АГ (72%) диагноз АГ установлен ранее (от 0,5 до 3 лет), у 28% АГ выявлена впервые в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (2015 г.) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013 г.) [6, 7]. Критерии исключения из исследования: возраст старше 50 лет, ожирение, установленные хронические заболевания, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента. Дизайн исследования одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

Протокол включал антропометрические, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Всем пациентам выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ). Определяли уровень суммарного КВР по шкале SCORE для стран с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц старше 40 лет устанавливали абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых событий в предстоящие 10 лет жизни. У лиц до 40 лет использовали шкалу относительного риска (ОР). Биохимическим методом определяли уровень глюкозы и общего холестерина. Методом иммуноферментного анализа определяли уровни резистина и адипонектина сыворотки крови (тест-системы DuoSet, R&D Systems, USA). Показатели артериальной жесткости определяли методом неинвазивной артериографии (артериограф TensioClinic TL1, TensioMed, Венгрия). Исследование проводили с учетом стандартизации состояния и положения обследуемого. Осуществлен анализ скорости распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), индекса аугментации (ИА), величины систолического (САД), диастолического артериального давления (ДАД) на лучевой артерии, пульсового (ПАД), центрального (аортального) АД (ЦАД). Анализировали форму пульсовой волны, ее амплитуду, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

Для оценки результатов использована программа Statistica 7. Полученные данные приведены в виде средних значений с указанием ошибки среднего ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий между группами вычисляли критерий Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали по коэффициенту корреляции. Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая и антропометрическая характеристика участников исследования представлена в **табл. 1**. Между группами европейской и южноазиатской этнической при-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов европейской и южноазиатской этнической принадлежности

Показатель	1А (n=83)	1Б (n=70)	ОГЕ (n=153)	2А (n=72)	2Б (n=65)	ОГЮ (n=137)
Возраст, лет	36,8±1,2	38,9±0,9	37,9±1,1	37,8±0,9	39,5±0,7	38,7±0,8
Рост, см	173,3±1,5	173,4±1,3	173,4±1,0	166,8±1,2 [#]	167,3±1,8 [#]	167,0±1,0 [#]
Масса тела, кг	75,0±2,2	88,7±2,9*	82,1±1,9	65,7±1,7 [#]	75,8±2,9 [#]	68,8±1,6 [#]
ИМТ, кг/м ²	25,0±0,6	29,6±0,8*	27,2±0,6	22,7±1,1	26,6±0,8 [#]	24,5±0,4 [#]
ОТ, см	83,2±1,9	95,8±2,2*	89,9±1,6	77,2±2,9	88,2±2,9 [#]	81,7±1,3 [#]
САД, мм рт. ст.	120,6±1,6	146,9±2,4*	133,4±2,0	117,5±3,8	144,6±4,4*	125,5±1,9 [#]
ДАД, мм рт. ст.	75,8±1,1	90,7±1,4*	83,1±1,2	72,4±2,5	89,3±3,7*	78,2±1,3 [#]
ПАД, мм рт. ст.	44,9±1,0	56,2±1,9*	50,3±1,2	43,8±0,9	55,6±2,1*	47,4±1,1

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: достоверность различий (t – критерий Стьюдента) – *при $p < 0,05$ между группой контроля и группой пациентов с АГ; [#]при $p < 0,05$ между группами пациентов европейской и азиатской этнической принадлежности; 1А – группа европейцев без АГ, 1Б – группа европейцев с АГ, ОГЕ – общая группа европейцев, 2А – группа южноазиатов без АГ, 2Б – группа южноазиатов с АГ, ОГЮ – общая группа южноазиатов.

Таблица 2. Показатели артериальной жесткости и концентрация адипокинов у лиц европейской и южноазиатской этнической принадлежности

Показатель	1А (n=83)	1Б (n=70)	ОГЕ (n=153)	2А (n=72)	2Б (n=65)	ОГЮ (n=137)
СРПВА, м/с	7,7±0,2	9,1±0,3*	8,4±0,2	7,2±0,5	10,3±0,7*	8,3±0,3
ИА, %	-42,5±3,0	-14,4±4,7*	-29,9±3,3	-25,8±7,4 [#]	1,4±7,6*	-20,6±3,4
Резистин, пг/мл	46,7±1,0	53,9±0,8*	50,9±0,7	28,2±2,2 [#]	32,3±2,8 [#]	29,6±1,9 [#]
Адипонектин, пг/мл	60,8±0,9	56,4±1,5*	58,4±0,9	55,9±2,6	52,4±2,3	54,1±2,1

надлежности, между группами с АГ и без нее достоверной разницы в возрасте не наблюдалось. Средние показатели роста и массы тела достоверно выше у лиц славянской этнической принадлежности во всех представленных группах. Группа лиц с АГ характеризовалась более высокими показателями ИМТ и ОТ по сравнению с группой без АГ. ИМТ и ОТ в среднем были меньше у лиц корейской этнической принадлежности по сравнению со славянами, как у пациентов с АГ, так и в целом по группе. Значения САД и ДАД у всех лиц с АГ не превышали 1-й степени по классификации уровней АД [6, 7]. Средние значения САД, ДАД и ПАД выше в группах лиц с АГ по сравнению с контролем. Не наблюдалось достоверных различий между группами пациентов с АГ разной этнической принадлежности, однако у славян во всех представляемых подгруппах регистрировалось более высокое АД (САД, ДАД, ПАД) в сравнении с аналогичными подгруппами корейской группы. При сравнении показателей АД в среднем по общим группам разных этнических принадлежностей в целом достоверно более высокое АД регистрировалось у славян (высокое нормальное АД) по сравнению с южноазиатами (нормальное АД). Лица южноазиатской расы имели достоверно более высокие показатели глюкозы ($p < 0,05$) и общего холестерина ($p < 0,05$) по сравнению с европейцами, при этом значимо более высокие цифры отмечались в группе с АГ ($p < 0,05$) по сравнению с лицами без АГ.

При определении КВР по шкале SCORE достоверных различий между этническими группами не получено. У лиц европейской и южноазиатской расы в общих группах и подгруппах с АГ определен умеренный (не превышающий 2%) абсолютный 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий и умеренный (не превышающий 3,5%) ОР. Среди лиц до 40 лет 48% пациентов европейской этнической принад-

лежности и только 18% пациентов южноазиатской принадлежности в общих группах имели значение ОР равное 1 или референсное значение. В группах лиц с АГ 43% европейцев и 34% лиц корейской принадлежности имели значение ОР, превышающее референсное в 2 раза, 43 и 66% соответственно в 3 раза и более, т.е. в среднем у большинства пациентов с АГ (60%) показатели ОР превышали референсное значение в 3,2 раза без достоверных различий между обеими этническими группами. Лица без АГ старше 40 лет обеих этнических групп характеризовались низким абсолютным риском по шкале SCORE. У лиц моложе 40 лет референсные значения ОР отмечены у 60% европейцев и только у 20% корейцев без АГ, при этом у 20 и 60% соответственно отмечено превышение значения ОР в 2 раза, у 30 и 20% – в 3 раза и более. У 4% лиц корейской этнической принадлежности значение ОР превышало референсное в 5 раз. Отмечена тенденция к более высоким показателям КВР по шкале SCORE и шкале ОР у южноазиатов во всех подгруппах по сравнению с европейцами, не достигающая статистической значимости ($p > 0,05$). Достоверные различия наблюдались как по абсолютному риску, так и по ОР между группами с АГ и без у лиц южноазиатской расы. Средние значения КВР по шкале SCORE значимо выше у лиц с АГ по сравнению с группой без АГ и соответствовали умеренному уровню в обеих этнических группах. ОР значимо выше у молодых корейцев с АГ по сравнению с лицами без АГ и превышал референсное значение, принятое за 1, в 3 раза. В подгруппах европейцев не наблюдалось значимых различий по шкале ОР, средние значения не превышали референсные более чем в 2 раза.

Для уточнения степени КВР согласно клиническим рекомендациям по АГ [6] необходимо определение наличия доклинического поражения органов-мишеней. С этой целью нами проанализированы СРПА и характер контуров

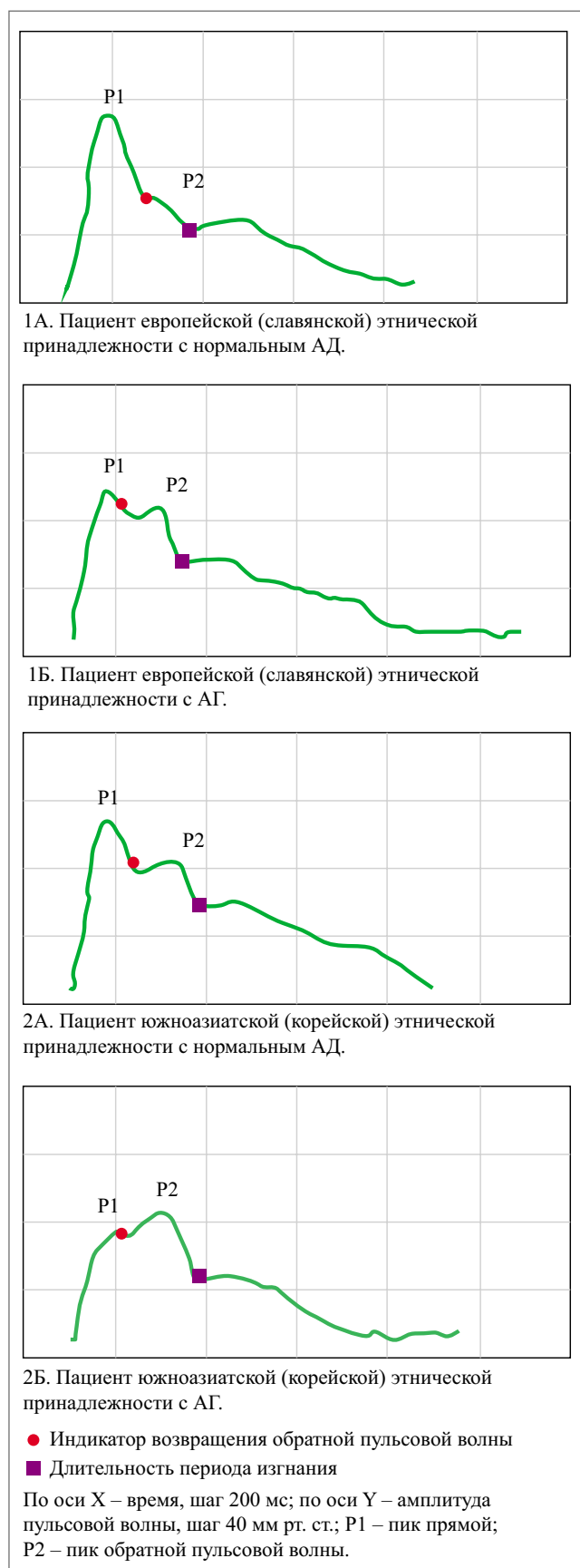


Рис. 1. Типичные формы пульсовых волн, полученные методом неинвазивной артериографии у лиц разных этнических групп.

пульсовых волн. Установлено, что превышение СПВА выше 10 м/с зарегистрировано у 46,9% пациентов с АГ южноазиатской принадлежности и только у 22,2% европейской принадлежности. Тем не менее показатели СПВА достоверно не различались между этническими группами как в целом, так и в подгруппах с АГ и без нее (табл. 2). СПВА и ИА достоверно выше у лиц с АГ по сравнению с контролем в обеих этнических группах. При этом среднее значение СПВА в группе корейцев с АГ выше, чем у славян ($p>0,05$), и более значительно отличалось от соответствующей группы без АГ, превышая соответствующие показатели в 1,4 раза ($p<0,05$), а у славян с АГ по отношению к группе без АГ – только в 1,2 раза ($p<0,05$). ИА выше во всех представленных группах лиц южноазиатской расы по сравнению с европейцами, но статистически значимо между этническими группами ИА отличался только в подгруппах без АГ ($p<0,05$).

При анализе контуров аортальных пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии, у лиц разной этнической принадлежности с наличием и отсутствием АГ (см. рисунок) выявлены следующие особенности. Типичные формы аортальных пульсовых волн европейцев без АГ характеризовались умеренной высотой, пик обратной пульсовой волны находится далеко позади пика прямой волны. У лиц с АГ в большинстве случаев отмечались снижение демпфирующего эффекта и наложение обратной пульсовой волны на прямую волну, без значительного увеличения амплитуды. У лиц корейской этнической принадлежности пик возвратной волны тесно приближен к пику прямой, формируя менее пологую, чем у европейцев, форму прямой и возвратной волн, как в группе лиц с АГ, так при ее отсутствии. Формы пульсовых волн представителей азиатской этнической принадлежности с АГ чаще деформированы в сторону нарушения соотношения прямой и возвратной пульсовых аортальных волн в пользу выраженности пика возвратной волны.

Мы соотнесли полученные данные о КВР и доклиническом поражении органов-мишеней с концентрациями адипокинов (резистина и адипонектина) сыворотки крови. Средний уровень резистина в группе лиц славянской этнической принадлежности значимо выше, чем у лиц южноазиатской расы ($50,9\pm 0,7$ и $29,6\pm 2,4$ пг/мл, $p<0,05$), этнические различия также отмечены в группах лиц с АГ и без нее ($p<0,05$). В то же время содержание адипонектина в сыворотке крови не различалось у южноазиатов и славян ($54,1\pm 2,1$ и $58,4\pm 0,9$ пг/мл, $p>0,05$). При сравнении подгрупп с АГ и без нее достоверные различия концентрации резистина крови, участвующего в развитии эндотелиальной дисфункции, установлены только у лиц славянской этнической принадлежности. В обеих этнических группах содержание адипонектина ниже у лиц с АГ, однако статистическая значимость различий выявлена только в группе европейцев ($p<0,05$). Не выявлено достоверных различий по уровню адипонектина между разными этническими группами в целом, хотя замечены более низкие концентрации адипонектина у южноазиатов во всех группах, не достигающие статистической значимости по сравнению со славянами ($p>0,05$). Принимая во внимание данные о различиях концентраций адипокинов у мужчин и женщин [8], мы выполнили анализ с учетом пола. Уровни адипонектина в сыворотке крови достоверно ниже у мужчин по сравнению с женщинами во всех подгруппах: у лиц с АГ ($50,6\pm 1,5$ и $62,3\pm 1,3$, $p<0,01$) и без АГ ($57,7\pm 0,1$ и $62,4\pm 1,9$, $p<0,05$), в общей группе ($54,2\pm 0,6$ и $62,4\pm 1,2$, $p<0,01$) лиц славянской этнической

принадлежности. Гендерные различия уровня адипонектина у представителей южноазиатской расы выявлены только в общей группе ($50,3 \pm 1,9$ и $58,6 \pm 2,2$, $p < 0,01$) и группе с АГ ($49,0 \pm 2,8$ и $59,8 \pm 2,1$, $p < 0,01$), уровень адипонектина достоверно не различался у мужчин и женщин без АГ ($53,6 \pm 2,1$ и $56,4 \pm 2,9$, $p > 0,05$).

Корреляционный анализ в группе лиц славянской этнической принадлежности показал наличие положительных достоверных связей уровней АД (САД, ДАД) с ИМТ ($r = 0,48$, $r = 0,44$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,53$, $r = 0,54$, $p < 0,05$), уровнем резистина ($r = 0,54$, $r = 0,45$, $p < 0,05$), СПВА ($r = 0,35$, $r = 0,41$, $p < 0,05$). Также выявлены прямые корреляционные связи концентрации резистина с ОТ ($r = 0,37$, $p < 0,05$). В группе лиц корейской этнической принадлежности установлены более тесные положительные связи по сравнению со славянами уровня АД (САД, ДАД) с ИМТ ($r = 0,53$, $r = 0,55$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,58$, $r = 0,60$, $p < 0,05$), СПВА ($r = 0,34$, $r = 0,38$, $p < 0,05$). Обнаружены разной степени выраженности связи концентрации глюкозы крови с ростом, массой тела и уровнем АД у представителей разной этнической принадлежности, в общей южноазиатской группе с САД и ЦАД ($r = 0,38$, $r = 0,37$, $p < 0,05$), в подгруппе с АГ по ОТ и массе тела ($r = 0,52$, $r = 0,58$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Все больше накапливается данных, что стандартные шкалы стратификации КВР не обеспечивают в полной мере индивидуального подхода к его профилактике. British Regional Heart Study (Британское региональное исследование, 2003) показало, что простое использование Фремингемской шкалы может приводить к завышению абсолютного КВР на 47%, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий – на 57% у представителей разных национальностей [3]. Переоценка или недооценка КВР по традиционным шкалам возможна у американцев японского происхождения, латиноамериканцев, у американок аборигенного (индейского) происхождения и в азиатских популяциях [2]. В нашем исследовании при оценке КВР по шкале SCORE различий между группами южноазиатской и европейской этнической принадлежности не получено, в среднем риск у лиц без АГ не превышал 1% (низкий), а у лиц с АГ КВР характеризовался как умеренный (не более 2%). Шкала ОР у лиц моложе 40 лет показала превышение референсного значения, принятого за 1, в среднем в 2 раза у европейцев, независимо от уровня АД, а у южноазиатов – в 2 раза без АГ и в 3 раза с АГ. В то же время обратило на себя внимание наличие в общей группе южноазиатов лиц с высокой СПВА (более 10 м/с), а среди гипертоников даже их преобладание. Эти данные согласуются с данными приведенных исследований и, вероятно, свидетельствуют о том, что процессы ремоделирования сосудистой системы под воздействием ФР у этой этнической группы развиваются раньше и при более низких цифрах АД. Сегодня открыто говорят о необходимости адаптации «классических» шкал риска с учетом ряда обсуждаемых характеристик, одной из самых обсуждаемых является этническая принадлежность [1–3]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по оценке и профилактике КВР в реальной клинической практике 2016 г., существенным недостатком шкалы SCORE является отсутствие учета этнических особенностей. Есть примеры уже реализованных и применяемых на практике новых шкал КВР, учитывающих в диагностическом алгоритме фактор этнической принадлежности: модели QRISK, QURISK-2, JBS-III.

По данным нашего исследования СПВА, характеризующая жесткость аорты, в целом не различалась у корейцев и европейцев, прямо связана с уровнем АД и значимо выше у гипертоников в обеих этнических группах. Наиболее сильные взаимосвязи АД и СПВА обнаружены у лиц корейской этнической принадлежности. При этом средние уровни АД у корейцев меньше, чем у европейцев, а СПВА в группе лиц с АГ у корейцев больше, чем у европейцев. Таким образом, жесткость аорты оказалась выше у корейцев при более низких цифрах АД, что также наглядно продемонстрировано анализом контуров аортальных пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии (рис. 1). В отдельных немногочисленных исследованиях также продемонстрированы более высокие значения артериальной жесткости у южноазиатов по сравнению с европейцами [3].

В нашем исследовании предпринята попытка проанализировать возможный вклад адипокинового обмена и его этнических особенностей в формирование уровня КВР у представителей разных этнических групп: южноазиатской и европейской. Жировая ткань может по-разному влиять на эндотелиальную функцию, представляя собой многофакторный механизм регуляции сосудистого тонуса и ангиогенеза, связанный с разнонаправленным действием различных адипокинов. Известно, что избыточное висцеральное ожирение сильно коррелирует с инсулинорезистентностью, АГ и дислипидемией, а увеличение отложения подкожного жира, напротив, может защищать от определенных аспектов метаболической дисфункции. Таким образом, адипокины жировой ткани могут проявлять как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты [9]. Среди спектра адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, наиболее обсуждаемыми гормонами являются резистин и адипонектин. Резистин, являясь провоспалительным фактором, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и их ремоделирование [10]. Установлена положительная связь между экспрессией резистина, ИМТ, уровнем АД и инсулинорезистентностью. В ряде исследований резистин рассматривается как прогностический маркер развития и неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10]. В нашем исследовании получены более высокие концентрации резистина у европейцев, а также прямые связи концентрации резистина с жесткостью аорты (СПВА), ИМТ, ОТ и АД, в то время как у лиц корейской этнической принадлежности таких связей не обнаружено. В современной литературе вопрос адипокинового обмена и артериальной жесткости в сравнительном этническом аспекте освещен недостаточно. Отдельные исследования демонстрируют связь уровня резистина с жесткостью аорты в европейской популяции [11]. Неоднозначно описана физиологическая роль резистина в отношении КВР, в частности получены данные об ассоциации резистина с инсулинорезистентностью и риском кардиометаболических заболеваний у представителей южноазиатской расы [12]. Адипонектин признается одним из немногих адипокинов с положительным влиянием на метаболизм и состояние сосудистой стенки, повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует окисление жирных кислот, усвоение глюкозы, уменьшает количество ферментов глюконеогенеза, обладает противовоспалительным и кардиопротективным действием [9, 10]. Получены данные, что южноазиаты, а именно корейцы, имеют неблагоприятный адипокиновый профиль, особенно по адипонектину [12, 13]. Показано, что

низкие показатели адипонектина более тесно коррелируют с инсулинорезистентностью, высоким риском развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у южноазиатов по сравнению с европейцами [12–14].

В нашем исследовании у лиц славянского происхождения уровень адипонектина выше, чем у южноазиатов, наблюдались слабые достоверные связи с уровнем периферического АД и ЦАД и достоверно ниже в группе с АГ ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у южноазиатов. Во всех группах лиц корейской этнической принадлежности уровень адипонектина ниже по сравнению с европейцами, при этом наименьший уровень адипонектина отмечался в группе корейцев с АГ. Также у лиц корейского происхождения обнаружены более высокие показатели глюкозы и холестерина, без достоверной связи с низкими показателями адипонектина. Ряд авторов прослеживают связь уровней адипонектина с АД только у лиц с ожирением или сахарным диабетом [15]. В части документирования более выраженных метаболических нарушений углеводного и липидного обмена у южноазиатов наши данные соответствуют ряду исследований [13, 14], а отсутствие статистической значимости различий в группах, возможно, связано с величиной выборок и гендерными колебаниями. Более высокое содержание адипонектина у женщин, чем у мужчин, подтверждено рядом исследований и отчасти объясняется ингибирующим влиянием андрогенов (тестостерона) на адипонектин [8]. Наблюдение отсутствия в группе южноазиатов без АГ естественных гендерных различий уровней адипонектина описывалось ранее и может быть связано с малым объемом висцерального жира у представителей этой группы. Следует отметить, что уменьшение концентрации адипонектина у лиц с АГ в обеих этнических группах наблюдалось преимущественно за счет более низких концентраций у мужчин, с достоверными различиями по полу только у славян. Несомненно, мужской пол является фактором КВР [1, 4, 6, 7]. Вероятно, и гипoadипонектемия у мужчин встречается на более ранних стадиях АГ, чем у женщин. Такое наблюдение обсуждалось ранее и требует дальнейшего изучения. Так, получены данные о значимой обратной связи содержания в крови адипонектина с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца, риском инфаркта миокарда именно у мужчин [16], но в корейской популяции гипoadипонектемия одинаково влияла на риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин [17]. На основании приведенных данных можно рассуждать, что у пациентов корейской этнической принадлежности имеются особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и адипокинового профиля, что необходимо учитывать при определении уровня КВР в этих популяциях. В целом вопрос о связи общего адипонектина с АГ остается спорным и широко обсуждается в литературе [18]. Есть мнение, что, несмотря на увеличение уровня системного адипонектина, его защитные эффекты на местном уровне могут быть скромными, данный фактор следует рассматривать с учетом реализации его взаимодействия с рецепторами на клеточном и клеточном уровне [18, 19].

В литературе активно обсуждаются влияния адипокинового обмена на артериальную жесткость как ранний доклинический признак поражения органов-мишеней и фактор эскалации КВР. В ряде исследований показано, что увеличение артериальной жесткости (а именно СРПВ) свя-

зано с гипoadипонектемией [15]. Накопленные на сегодня сведения об этнических особенностях немногочисленны и неоднозначны, в литературе имеются данные, касающиеся именно представителей южноазиатской расы. Так, в японской популяции установлена положительная корреляция между показателем СРПВ и ИМТ у лиц с ожирением и отрицательная – с содержанием адипонектина независимо от пола [20], тогда как в другом исследовании, включавшем 4236 пациентов из Южной Кореи, не установлена связь между показателями СРПВ и содержанием адипонектина ни у мужчин, ни у женщин [21]. В нашем исследовании отдельные характеристики артериальной жесткости (СПВА, ИА) не показали отчетливой связи с концентрациями адипонектина и резистина у лиц корейской этнической принадлежности, независимо от уровня АД, тогда как у европейцев уровень резистина показал прямые связи со СПВА, ИМТ, ОТ и значимо выше у лиц с АГ. Возможно, это связано с антропометрическими различиями и особенностями распределения жировой ткани у лиц разных этнических групп.

Заключение

Учитывая рост распространенности АГ среди лиц молодого и среднего возраста, актуальным остается поиск новых маркеров оценки КВР. Тема этнических различий при оценке, профилактике и коррекции КВР сегодня активно изучается и дискутируется. Наиболее слабо освещенным остается вопрос об особенностях ремоделирования сердечно-сосудистой системы у представителей разных этнических принадлежностей, проживающих вне традиционных мест обитания, по изучению которых встречаются только единичные работы [4, 5]. В нашем исследовании продемонстрировано, что классическая оценка уровня КВР по шкале SCORE и ОР может недооценивать истинный уровень риска у представителей южноазиатской этнической принадлежности молодого возраста. Обнаружены особенности регистрируемых в группах южноазиатов и европейцев показателей жесткости аорты: СПВА оказалась выше у молодых корейцев при более низких цифрах АД, что подтверждается контурным анализом аортальных пульсовых волн и согласуется с данными исследователей, позиционировавших южноазиатскую этническую принадлежность как независимый фактор КВР [22]. По-разному описываются взаимосвязи отдельных характеристик адипокинового обмена с показателями жесткости аорты в этнических группах. В группе лиц корейской этнической принадлежности, особенно с АГ, уровень адипонектина ниже по сравнению с европейцами. У лиц славянского происхождения описаны достоверные связи концентрации адипокинов крови с отдельными показателями жесткости аорты, тогда как у лиц корейской этнической принадлежности таких связей не обнаружено, кроме того, обратили на себя внимание особенности гендерных различий у южноазиатов: наиболее значимые колебания адипонектина на ранней стадии АГ отмечены у мужчин. Указанные наблюдения заслуживают внимания в части понимания роли адипокинового обмена в патогенезе сосудистой дисфункции у лиц разных этнических групп и требуют дальнейшего изучения. Полученные данные вносят вклад в развитие представлений о роли адипокинового обмена в патогенезе ремоделирования сердечно-сосудистой системы под влиянием АГ у лиц молодого возраста разных этнических групп и могут быть полезны для разработки

оптимизированных программ диагностики в целях ранней эффективной персонализированной оценки КВР, учитывающих фактор этнической принадлежности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИА – индекс аугментации

ИМТ – индекс массы тела

КВР – кардиоваскулярный риск

ОР – относительный риск

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01077 мк «Разработка интеллектуальной технологии оценки факторов кардиоваскулярного риска и построения моделей прогнозирования сердечно-сосудистых событий».

ОТ – окружность талии

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СПВА – скорость распространения пульсовой волны в аорте

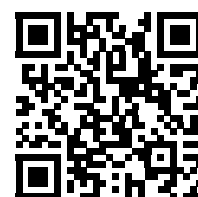
ФР – фактор риска

ЦАД – центральное (аортальное) артериальное давление

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиол. журн.* 2017;22(6):7-85 [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017;22(6):7-85 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
2. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE – Southall And Brent REvisited). *Heart.* 2014;100(1):60-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304474
3. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):93-9 [Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, Bogdanov DYU. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2017;16(4):93-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-93-99
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1376-414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009
5. Бродская Т.А., Репина Н.И., Кондрашова Н.М., и др. Анализ механических свойств аорты в зависимости от статуса курения у лиц европейской и корейской этнической принадлежности. *Тихоокеанский мед. журн.* 2017;70(4):54-9 [Brodskaya TA, Repina NI, Kondrashova NM, et al. Analysis of mechanical properties of aorta depending on smoking status in persons of European and Korean ethnicity. *Tihookeanskij med. zhurn.* 2017;70(4):54-9 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.54-59
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн.* 2015;10(1):3-30 [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij vestn.* 2015;10(1):3-30 (In Russ.)].
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
8. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., и др. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюл. сиб. медицины.* 2014;13(5):12-9 [Bespalova ID, Ryazantseva NV, Kalyuzhin VV, et al. Gender features of interaction hormonal activity adipose tissue and proinflammatory status in hypertension with metabolic syndrome. *Bjul. sib. medicina.* 2014;13(5):12-9 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19
9. Korybalska K. Angiogenesis in Adipose Tissue: How can Moderate Caloric Restriction Affects Obesity-Related Endothelial Dysfunction? *IntechOpen.* 2017. Available at: <https://www.intechopen.com/books/endothelial-dysfunction-old-concepts-and-new-challenges/angiogenesis-in-adipose-tissue-how-can-moderate-caloric-restriction-affects-obesity-related-endothel>. Accessed: 09.10.2019. doi: 10.5772/intechopen.72624
10. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):5-9 [Verbovoy AF, Tsanova IA, Verbovaya NI, Galkin RA. Resistin – a marker of cardiovascular diseases. *Ozhirenie i metabolism.* 2017;14(4):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet201745-9
11. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, et al. Influence of Leptin, Adiponectin, and Resistin on the Association Between Abdominal Adiposity and Arterial Stiffness. *Am J Hypertens.* 2010;23(5):501-7. doi: 10.1038/ajh.2010.8
12. Shah AD, Kandula NR, Lin F, et al. Less Favorable Body Composition and Adipokines in South Asians Compared to Other U.S. Ethnic Groups: Results from the MASALA and MESA Studies. *Int J Obes.* 2016;40(4):639-45. doi: 10.1038/ijo.2015.219
13. Mente A, Razak F, Blankenberg S, et al. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1629-34. doi: 10.2337/dc09-1392
14. Sulistyonningrum DC, Gasevic D, Lear SA, et al. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:170. Available at: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-12-170>. Accessed: 09.10.2019. doi: 10.1186/1475-2840-12-170
15. Chen MC, Lee CJ, Yang CF, et al. Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:49. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13098-017-0247-8>. Accessed: 09.10.2019. doi: 10.1186/s13098-017-0247-8
16. Onat A, Aydin M, Can G, et al. High adiponectin levels fail to protect against the risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes.* 2013;4(5):219-25. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.219
17. Yoon JH, Kim SK, Choi HJ, et al. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders. *Plos One.* 2013;8(10):e75535. doi: 10.1371/journal.pone.0075535
18. Терещенко И.В., Каменских Я.А., Суслина А.А. Адипонектин в норме и патологии. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):126-32 [Tereshchenko IV, Kamenskikh YaA, Suslina AA. Adiponectin in health and disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(12):126-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132
19. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-51. doi: 10.1210/er.2005-0005
20. Ohashi N, Ito C, Fujikawa R, et al. The impact of visceral adipose tissue and high-molecular weight adiponectin on cardio-ankle vascular index in asymptomatic Japanese subjects. *Metabolism.* 2009;58(7):1023-9. doi: 10.1016/j.metabol.2009.03.005
21. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):258-61. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
22. Gupta M, Brister S. If South Asian ethnicity an independent cardiovascular risk factor? *Can J Cardiol.* 2006;22(3):193-7. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70895-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2019



OMNIDOCTOR.RU

Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран

В.В. Птушкин¹⁻³, Марио Мюллер^{4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴Университет Мангейма, Мангейм, Германия;

⁵Аналитическая компания IQVIA, Франкфурт-на-Майне, Германия

Аннотация

Цель. Основной целью данного исследования стало моделирование эффективности терапии множественной миеломы (ММ) с применением машинного обучения, которое базировалось на анализе разных методов лечения ММ, ряда прогностических факторов и их результатов в повседневной рутинной клинической практике различных медицинских центров в европейских странах.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное неинтервенционное многоцентровое. Для его проведения использована структурированная база данных пациентов с ММ, предоставленная компанией Oncology Information service (O.I.s.). Регистрация происходила в медицинских учреждениях восьми стран: Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции и Великобритании.

Результаты. Всего в выборке из 6074 пациентов с ММ проанализированы 57% мужчин и 43% женщин. Медиана возраста составила 71 год. Медиана длительности наблюдения по линиям – 387 дней. Цитогенетика высокого риска представлена в 15% случаев. Конечной точкой эффективности служил лучший ответ на каждую линию терапии, что определялось оценкой показателей времени до смерти (ВДС) в качестве косвенного показателя общей выживаемости и времени до следующей терапии (ВДСТ) в качестве косвенного показателя выживаемости без прогрессии. Медиана ВДС и ВДСТ для всей базы данных составила 730 и 399 дней соответственно. После многоступенчатого процесса отбора выбраны характеристики с наибольшей важностью для прогноза терапии: возраст в начале терапии, линия терапии, время после постановки диагноза, оценка по шкале ECOG (шкала оценки состояния больного по критериям Eastern Cooperative Oncology Group), цитогенетический риск, пригодность для ТСК, ВДСТ после предыдущей линии терапии, режим терапии.

Обсуждение. Для продолжения исследования необходимы анализ литературных данных и сопоставление с реальной практикой, а также анализ и сравнение с российскими данными лечения пациентов с ММ.

Заключение. Анализ представленных данных дает основание для моделирования инструмента по оценке эффективности терапии ММ (прогноз ВДС/ВДСТ) для конкретного пациента исходя из ряда прогностических факторов и результатов рутинной клинической практики различных медицинских центров в европейских странах.

Ключевые слова: множественная миелома, время до смерти, общая выживаемость, время до следующей терапии, выживаемость без прогрессии, трансплантация стволовых клеток, оценка по ECOG, цитогенетический риск

Для цитирования: Птушкин В.В., Мюллер М. Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 404–414. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200682

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the effectiveness of multiple myeloma treatment based on the clinical experience of European countries

Vadim V. Ptushkin¹⁻³, Mario Mueller^{4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴University of Mannheim, Mannheim, Germany;

⁵Analytical company IQVIA, Frankfurt am Main, Germany

Abstract

Aim. The main aim of this study was to model the effectiveness of multiple myeloma (MM) therapy using machine learning, which was based on the analysis of various methods of MM treatment, a number of prognostic factors and their results in the daily routine clinical practice of medical centers in European countries.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Птушкин Вадим Вадимович – д.м.н., проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел. +7(903)199-51-69; e-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Марио Мюллер – магистр, специализация «Многомерный статистический анализ», Университет г. Манхайм, зам. дир. по обработке и углубленному анализу данных, Аналитическая компания IQVIA. E-mail: mario.mueller@iqvia.com ORCID: 0000-0002-3528-5208

✉Vadim V. Ptushkin. E-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Mario Mueller. E-mail: mario.mueller@iqvia.com ORCID: 0000-0002-3528-5208

Materials and methods. The present study was retrospective, non-interventional, multicenter. A structured database of MM patients provided by the Oncology Information service (O.I.s.) was used for the study. Registration took place in medical institutions in eight countries: Austria, Belgium, Switzerland, Germany, Spain, France, Greece and Great Britain.

Results. In total, 57% of men and 43% of women were analyzed in the base of 6074 patients with MM. The median age was 71 years. The median follow-up time along the lines was 387 days. High-risk cytogenetics are represented in 15% of cases. The efficacy endpoint was the best response to each line of therapy, as measured by time to death (TTD) as an indirect indicator of overall survival and time to next treatment (TTNT) as an indirect indicator of progression-free survival. The median TTD and TTNT were 730 and 399 days respectively. After a multi-step selection process, characteristics with the greatest importance for the therapy prognosis were selected: age at the beginning of therapy, line of therapy, time after MM verification, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), cytogenetic risk, transplant eligible or not, TTNT after the previous line of therapy, therapy regimen.

Discussion. To continue the study it is necessary to analyze literature data and compare with real practice. Also analysis and comparison with Russian data on the treatment of patients with MM is required.

Conclusion. The analysis of the presented data provides a basis for modeling a tool for assessing the effectiveness of MM therapy (prognosis of TTD and TTNT) for each patient, based on a number of prognostic factors and the results of routine clinical practice in various medical centers in European countries.

Keywords: multiple myeloma, time to death, overall survival, time to next therapy, progression-free survival, stem cell transplantation, ECOG score, cytogenetic risk

For citation: Ptushkin VV, Mueller M. Analysis of the effectiveness of multiple myeloma treatment based on the clinical experience of European countries. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (4): 404–414. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200682

Введение

Множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространенным гематологическим злокачественным новообразованием в большинстве стран мира. В Российской Федерации эта нозология также составляет существенную долю по заболеваемости. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [1]. Заболеваемость ММ имеет тенденцию к росту. В Москве количество случаев впервые диагностируемой ММ в год за период 2009–2018 гг. возросло на 75,8%, но увеличение уровня заболеваемости за описываемый период оказалось справедливым только для групп пациентов старше 50 лет, с максимальным приростом данного показателя в возрастном интервале 60–69 лет. Это может объясняться увеличением средней продолжительности жизни – она возросла на 3 года за этот период, а ММ значительно чаще встречается у пожилых людей [1, 2].

Улучшаются и результаты лечения ММ. За последние 10 лет в клиническую практику прочно вошли ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела. Продолжаются клинические исследования по широкой группе инновационных препаратов. В то же время, несмотря на рост представительства пожилых пациентов с ММ в обществе из-за старения населения и разработки более эффективных продлевающих жизнь методов лечения, большинство клинических исследований не включало пропорциональную долю пациентов старшего возраста, позволяющих проводить сравнения эффективности лечения в зависимости от возраста [3, 9]. Пожилой возраст часто связан со снижением функции органов, что может снизить переносимость лечения и повлиять на результаты терапии. Однако строгие критерии отбора в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не позволяют включать пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания, что ограничивает возможность экстраполяции результатов клинических исследований на всю популяцию пациентов РКИ [4, 5]. Почечная недостаточность является распространенным осложнением ММ и неблагоприятным прогностическим показателем с частотой от 20 до 50% при постановке диагноза, и кумулятивная заболеваемость

приближается к 60% при первом рецидиве [6]. Частота сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с ММ: 52% ранее леченных пациентов с ММ испытывали исходное сердечно-сосудистое заболевание по сравнению с 35% контрольных лиц соответствующего возраста ($p < 0,0001$) [7, 8].

Недостаточная представленность пожилых пациентов и лиц со значимой коморбидностью в РКИ привела к росту озабоченности в отношении обобщения результатов РКИ ММ для всех пациентов [5, 9]. Для разрешения данной проблемы проводятся исследования результатов лечения в реальной клинической практике – проспективные или ретроспективные [10]. Результаты этих исследований, в свою очередь, могут различаться в связи с разными подходами к терапии 1-й и последующих линий лечения, доступностью дорогостоящих препаратов и возможностью проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток (ТСК) и так далее в разных странах. В связи с этим подобные исследования необходимо проводить в более широких объемах. Этим целям посвящено и представляемое исследование.

Пациенты и дизайн

Настоящее исследование ретроспективное, неинтервенционное, многоцентровое.

Основная цель – моделирование эффективности терапии ММ, которое базировалось на анализе разных методов лечения ММ, ряда прогностических факторов и их результатов в повседневной рутинной клинической практике различных медицинских центров в европейских странах. Для проведения исследования использована структурированная гармонизированная база данных пациентов с ММ, предоставленная компанией Oncology Information service (O.I.s.). Взрослые пациенты, начинающие любую новую терапию для ММ с января 2007 по февраль 2019 г., включены в базу независимо от типа терапии или линии лечения при регистрации. Регистрация происходила в медицинских учреждениях восьми стран: Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции и Великобритании. В каждой стране набрано репрезентативное число пациентов для включения в исследование путем электронного опроса по стандартной анкете, с ежеквартальным занесением данных в систему. Всего проанализированы 6074 пациента

Таблица 1. Случаи терапии в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Всего
Австрия	74	158	84	34	18	7	3	378
Бельгия	221	294	126	50	22	11	5	729
Франция	638	1163	554	214	89	28	12	2698
Германия	1571	2292	1164	612	295	112	47	6093
Греция	106	155	67	34	13	9	5	389
Испания	449	825	350	146	50	24	12	1856
Швейцария	51	147	71	24	15	11	3	322
Великобритания	420	793	286	81	26	8	2	1616
Всего	3530	5827	2702	1195	528	210	89	14 081

с ММ (16 690 случаев применения разных схем терапии), которые получали следующие режимы: RD – 3046; VD – 1509; VMP – 1065; PomD – 749; KRD – 645; KD – 624; VCD – 616; Dara – 474; CTD – 336; DaraRD – 268; IRD – 209; BP – 179; MPT – 151; другие режимы – менее 100 пациентов каждый. Поскольку данное исследование неинтервенционное, участие пациентов не оказывало какого-либо влияния на курс лечения, и все вопросы, связанные с терапией, решались лечащим врачом. Соответствующие независимые этические комитеты и Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения РФ одобрили настоящее исследование. Все данные пациентов из базы обезличены.

Цели и оценки

Первичная цель исследования – ретроспективный анализ и оценка эффективности существующих в настоящее время режимов для каждой линии терапии у пациентов с ММ, с применением методов машинного обучения для верификации выводов и получения статистической значимости. Вторичные цели включали понимание популяции пациентов с ММ, включенной в настоящее исследование (оценка демографических данных пациентов, характеристик заболевания и характеристик предшествующего лечения), и степени, в которой результаты исследования могут быть применены к более широкому сообществу больных ММ. Дополнительные цели включали сравнение применения, эффективности и безопасности существующих в настоящее время режимов терапии ММ.

Конечной точкой эффективности служил лучший ответ на каждую линию терапии, что определялось оценкой показателей времени до смерти (ВДС) в качестве косвенного показателя общей выживаемости и времени до следующей терапии (ВДСТ) в качестве косвенного показателя выживаемости без прогрессии.

Сбор данных

Для исследования использовались данные международной базы O.I.s. Извлечены ретроспективные обезличенные данные 6074 пациентов с ММ, получавших лечение в научных центрах или клинических больницах восьми европейских стран с января 2007 по февраль 2019 г. Выбор центров проводился на основе эпидемиологических исследований и анализа, выборка пациентов определена с учетом распределения получавших лечение больных по лечебным учреждениям и географическим регионам.

Статистический анализ

В анализ включены пациенты с ММ, у которых диагноз установлен в возрасте 18 лет и старше, и режимы терапии, которые начаты в период с января 2007 по февраль 2019 г.

Терапия, начатая до 2007 г., исключена, поскольку бортезомибсодержащие схемы внедрены в 2007 г., и анализ должен отражать текущую картину лечения. Для определения релевантных предикторов ВДС и ВДСТ использовался метод многоступенчатого моделирования, подтвердивший важность одного и того же набора предикторов для обоих показателей исхода. Выбранными предикторами стали линия терапии, время после постановки диагноза, ВДСТ после предыдущей линии терапии, оценка по шкале ECOG (шкала оценки состояния больного по критериям Eastern Cooperative Oncology Group), цитогенетический риск, пригодность для аутологичной ТСК, возраст на момент начала терапии и режим терапии. Для учета различных характеристик пациентов и вариантов лечения построены отдельные модели для линий терапии (Л)1 и Л2–7 как для ВДС, так и для ВДСТ.

Для обработки данных в качестве методов машинного прогнозирования использовались: метод регрессии Кокса или модель пропорциональных рисков, метод «Случайный лес» для оценки выживаемости (Random survival forests), метод «Градиентный бустинг деревьев решений» (Gradient boosting trees) и метод «Глубокое обучение» для анализа выживаемости (Deep survival learning) [12, 13].

Эти методы особенно подходят для данного проекта, поскольку позволяют эффективно обрабатывать большое количество предикторов и показать итоговые статистически значимые показатели. Итоговые модели выбирались на основе средних значений индекса конкордантности (С-индекс), определенного путем кросс-валидации [11]. Поскольку С-индекс измеряет правильный порядок прогноза, а результатом анализа было упорядочение режимов терапии на основе их эффективности, этот показатель наиболее точный. Кроме того, измерялись значения AUC через 5 лет (ВДС) и 2 года (ВДСТ) для оценки точности модели в определенные моменты времени.

Результаты

Пациенты. Из 16 690 случаев применения разных схем терапии (n=6074) отобраны пациенты по следующим критериям:

- в возрасте 18 лет и старше на момент впервые установленного диагноза ММ;

Таблица 2. Случаи терапии в зависимости от страны и года начала терапии

Страна	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Всего
Австрия	2	—	5	5	11	7	17	26	41	104	90	70	378
Бельгия		2	3	3	5	8	25	51	65	181	196	190	729
Франция	5	25	31	70	79	107	167	218	312	545	542	597	2698
Германия	7	9	21	35	53	92	195	335	839	1403	1726	1378	6093
Греция	3	2	3	7	8	19	15	36	69	87	80	60	389
Испания	3	11	16	11	43	69	113	167	206	403	476	338	1856
Швейцария		2	6	4	3	7	10	26	39	81	100	44	322
Великобритания	2	9	4	23	31	39	82	131	217	408	312	358	1616
Всего	22	60	89	158	233	348	624	990	1788	3212	3522	3035	14 081

Таблица 3. Медиана возраста в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Медиана по странам
Австрия	73	69	69	66	67	71	74	69
Бельгия	76	73	75	69	69	74	71	73
Франция	74	73	70	70	69	74	71	71
Германия	71	70	72	72	73	70	71	71
Греция	74	73	67	70	71	61	63	70
Испания	72	69	71	69	70	67	70	70
Швейцария	75	69	67	64	70	68	75	69
Великобритания	75	73	71	70	61	59	62	70
Медиана по линиям	74	71	71	69	70	68	69	71

- начало терапии с 2007 г. и позже, для объективной оценки бортезомибсодержащих схем;
- анализ терапии Л1 с включением только некаандидатов для аутологичной ТСК, поскольку имелась вероятность асимметрии сравнительных данных в связи с недостаточно репрезентативной выборкой пациентов;
- для анализа ВДСТ исключены случаи терапии с ВДСТ<60 дней или более 2550 дней (~10% наблюдений в базе данных);
- применены дополнительные процедуры очистки данных для исключения пациентов с недостаточно задокументированным лечением, упорядочиванием случаев терапии по дате начала и исключения случаев, для которых указана дата окончания или смерти раньше даты начала терапии.

После применения указанных критериев включения размер выборки составил 14 081 случай из восьми стран Европейского союза для анализа ВДС и 13 623 – для анализа ВДСТ. Меньший размер выборки для ВДСТ связан с удалением событий терапии с ВДСТ<60 дней или более 2550 дней. Наибольшее число пациентов и случаев терапии зарегистрировано для Германии – 2335 (39%) и 6887 (41%) соответственно (**табл. 1**); 13 845 (83%) случаев терапии начаты в 2014–2018 гг. (**табл. 2**). Большинство случаев терапии (11 860; 71%) относились к Л1 и Л2, тогда как распределение

методов лечения по линиям терапии было одинаковым для всех стран (**см. табл. 1**).

Всего в выборке проанализированы 57% мужчин и 43% женщин. Медиана возраста составила 71 год, распределение данных представлено в **табл. 3**.

Терапия

Наиболее часто используемым режимом в каждой из восьми стран (за исключением Бельгии и Великобритании, где он является 2-м по частоте) был RD с четкой тенденцией к применению в качестве Л1 или 2. В Бельгии наиболее частым режимом терапии был VD ($n=195$), в Великобритании – CTD ($n=336$).

Другие режимы терапии, такие как VMP, KD, KRD, PomD, входили в десятку наиболее распространенных во всех странах, тогда как некоторые режимы, такие как Dara и DaraRD, более часто применялись в Бельгии, Германии, Франции, Испании и Швейцарии. Подробный обзор режимов представлен в **табл. 4**.

Цитогенетика высокого риска представлена в среднем в 15% случаев. Наиболее высокие показатели наблюдались в Австрии – 27%, Швейцарии – 23% и Франции – 19%. Наиболее низкие показатели в Германии и Греции – 2 и 8% случаев соответственно (**табл. 5**).

Таблица 4. Режимы терапии в зависимости от линии терапии

Режим терапии	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Всего
RD	336	2127	467	89	20	6	1	3046
VD	793	510	129	43	27	5	2	1509
VMP	942	97	17	6	2	0	1	1065
PomD	0	24	452	185	64	12	12	749
KRD	0	487	91	32	25	6	4	645
KD	1	338	189	54	22	15	5	624
VCD	330	198	63	15	10	0	0	616
Dara	0	26	159	184	77	22	6	474
CTD	130	202	4	0	0	0	0	336
DaraRD	0	149	78	30	8	2	1	268
IRD	1	108	85	10	3	1	1	209
BP	83	47	27	10	5	3	4	179
MPT	149	2	0	0	0	0	0	151
VRD	8	53	9	1	0	1	1	73
DaraD	0	1	27	34	3	1	0	66
MP	37	14	6	3	0	0	0	60
VTD	34	15	3	0	0	0	0	52
PomCD	0	4	22	15	2	1	3	47
TD	24	15	2	2	1	0	0	44
DaraVD	0	13	2	0	0	0	0	15
KRD-mtRD	0	10	4	0	0	0	0	14
PomKD	0	3	3	1	1	0	0	8
PomVD	0	1	1	3	0	1	2	8
RD-mtRD	0	8	0	0	0	0	0	8
VCD-ауто-ТГСК	0	7	0	0	0	0	0	7
B	0	0	1	0	2	3	0	6
Прочие	658	1364	856	475	255	131	45	3784
Всего	3526	5823	2697	1192	527	210	88	14 081

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 5. Цитогенетика с распределением по странам (%)

Цитогенетика	Австрия	Бельгия	Франция	Германия	Греция	Испания	Швейцария	Великобритания	Медиана
Высокий риск	27	14	19	2	8	15	23	14	15
Стандартный	52	37	47	41	30	57	33	30	36
нд	21	49	34	57	62	28	44	56	49

Примечание: нд – нет данных.

Медиана длительности наблюдения по линиям составила 387 дней (табл. 6).

Показатели эффективности

Медиана ВДС и ВДСТ (95% ДИ) для всей базы данных составила 730 (704–755) и 399 (391–410) дней соответственно. Абсолютные значения ВДС и ВДСТ значительно различаются между странами. Медиана ВДС была наиболее высокой во Франции (1756 дней для Л1), наиболее низкой

в Швейцарии (762 дня) и в диапазоне между этими двумя значениями для других стран. Для линий 2–7 наблюдались сходные различия значений. Для ВДСТ медиана также была наиболее высокой во Франции (973 дня для Л1) и наиболее низкой в Германии (315 дней). Для Л2–7 Франция также входила в число стран с более высокими значениями, а Германия – в число стран с низкими значениями. Подробный обзор различий между странами представлен в табл. 7, 8.

Кроме того, можно отметить значительные различия ВДС и ВДСТ в зависимости от даты начала терапии. Для

Таблица 6. Медиана длительности наблюдения в днях в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Медиана по странам
Австрия	285	392	298	302	403	137	325
Бельгия	505	559	351	273	192	230	373
Франция	870	573	383	301	293	131	442
Германия	264	316	253	221	164	304	251
Греция	489	491	327	267	337	205	366
Испания	607	392	281	316	320	438	375
Швейцария	431	445	356	339	128	305	349
Великобритания	596	453	528	384	256	89	457
Медиана по линиям	541	451	349	290	239	249	387

Таблица 7. Медиана ВДС, дни (+95% ДИ), в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7
Австрия	795 (672–877)	729 (584– 1808)	1020 (339–1449)	749 (562– 1048)	371 (332–721)	246 (174–653)	116 (110–486)
Бельгия	1053 (905–1918)	376 (294–948)	615 (320– 1047)	591 (150–802)	174 (155–431)	126 (89–529)	122 (122–122)
Франция	1756 (1619– 2063)	910 (741–984)	499 (395–583)	394 (282–537)	145 (121–341)	175 (97–436)	102 (5–229)
Германия	937 (885–996)	606 (573–641)	334 (305–361)	184 (164–205)	104 (84–122)	69 (43–75)	78 (43–153)
Греция	1243 (791–1693)	503 (319–599)	439 (171– 1058)	536 (72–956)	845 (525–898)	400 (107–504)	248 (98–460)
Испания	1240 (1067– 1381)	578 (485–755)	341 (286–391)	217 (138–331)	249 (121–375)	245 (46–467)	136 (69–158)
Швейцария	761 (517– 1158)	550 (318–694)	366 (233–766)	292 (147–755)	239 (90–305)	62 (52–182)	36 (36–36)
Великобритания	1178 (992–1367)	609 (488–683)	489 (338–607)	237 (143–394)	123 (81–318)	228 (71–349)	139 (120–158)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. Медиана ВДСТ, дни (+95% ДИ), в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6
Австрия	371 (239–426)	460 (369–546)	392 (346–502)	292 (153–491)	394 (186–586)	155 (112–167)
Бельгия	433 (375–517)	449 (401–568)	366 (280–436)	349 (168–408)	181 (96–267)	407 (27–533)
Франция	982 (899–1035)	587 (531–639)	392 (359–469)	273 (224–341)	198 (115–273)	187 (100–308)
Германия	314 (302–326)	346 (331–359)	238 (230–246)	186 (178–201)	133 (118–162)	134 (91–228)
Греция	467 (387–618)	420 (347–480)	294 (186–604)	301 (122–420)	265 (255–599)	152 (55–315)
Испания	639 (593–710)	446 (403–497)	346 (294–412)	178 (148–266)	184 (116–280)	419 (197–772)
Швейцария	455 (394–587)	473 (392–536)	379 (246–614)	190 (92–499)	84 (70–348)	213 (31–488)
Велико- британия	665 (622–700)	517 (467–567)	503 (440–562)	226 (193–366)	264 (203–395)	89 (66–112)

случаев терапии, начатой в 2007 г., медиана ВДС составила 3559 (3507–3727) дней и ВДСТ – 1110 (915–1548) дней, тогда как для событий терапии, начатой в 2018 г., медиана ВДС составила 94 (80–111) дня и ВДСТ – 184 (174–190) дня. Это можно объяснить тем фактом, что период на-

блюдения для анализа заканчивается в феврале 2019 г., поэтому для недавно начатой терапии зарегистрированы только короткие нецензурированные события. Подробный обзор различий в зависимости от даты начала терапии представлен в **табл. 9**.

Таблица 9. Медиана ВДС/ВДСТ, дни (+95% ДИ), в зависимости от года начала терапии

Начало терапии, год	ВДС	ВДСТ
2007	3559 (3507–3727)	1110 (915–1548)
2008	3392 (3138–3647)	1430 (1017–1624)
2009	3010 (2895–3116)	1369 (1194–1674)
2010	2706 (2557–2814)	1457 (1249–1584)
2011	2136 (2075–2255)	1225 (1094–1369)
2012	1820 (1733–1968)	1006 (954–1092)
2013	1419 (1384–1482)	807 (760–852)
2014	1023 (987–1057)	581 (555–603)
2015	719 (685–738)	447 (427–464)
2016	388 (368–413)	335 (322–351)
2017	188 (172–207)	273 (259–278)
2018	94 (80–111)	184 (174–190)



Рис. 1. Процесс отбора характеристик.

Оценка показателей эффективности

Дату начала терапии рассчитывали как первую дату, когда пациент получил начальную дозу любого из препаратов, используемых в терапии ММ.

- ВДС рассчитывали как дату смерти минус дата начала терапии. Для событий без указанной даты смерти использовалась дата выбывания или окончания сбора данных (28.02.2019).
- ВДСТ рассчитывали как дату начала следующей терапии минус дата начала изучаемой терапии. Для событий, в

которых не указана последующая терапия, но указана дата смерти, ВДСТ рассчитывали как дату смерти минус дата начала терапии. Для событий без какой-либо последующей терапии и даты смерти использовалась дата выбывания или окончания сбора данных (28.02.2019).

Между странами наблюдались выраженные различия ВДС и ВДСТ, которые не могли быть объяснены специфическими для страны факторами, такими как различия характеристик пациентов или принимаемых терапевтических решений. Чтобы преодолеть эту проблему и сохранить возможность использования данных из всех стран, выполнена

Таблица 10. Характеристики, отражающие состояние здоровья пациентов и факторы риска

Сопутствующие заболевания	Симптомы	Терапевтические показатели
Ишемическая болезнь сердца	Боль в позвоночнике	Индукционная терапия
Сердечная недостаточность	Боль в костях (за пределами позвоночника)	Химиотерапия с мобилизацией стволовых клеток
Сердечные аритмии	Переломы	Высокодозная химиотерапия/ кондиционирование
Периферическая нейропатия	Потеря трудоспособности	Трансплантация аллогенных стволовых клеток
Артериальная гипертензия	Утомляемость	Трансплантация аутологичных стволовых клеток
Артериальная гипотензия	Слабость	Консолидационная терапия после ТСК
Почечная недостаточность	Бактериальная инфекция	Поддерживающая терапия
Печеночная недостаточность	Ухудшение функции почек	Хирургическое вмешательство
Сахарный диабет	Прочие	Другие терапевтические показатели
Депрессия или другие психические нарушения		
Системная инфекция		
Другое злокачественное заболевание		
Другое сопутствующее заболевание		

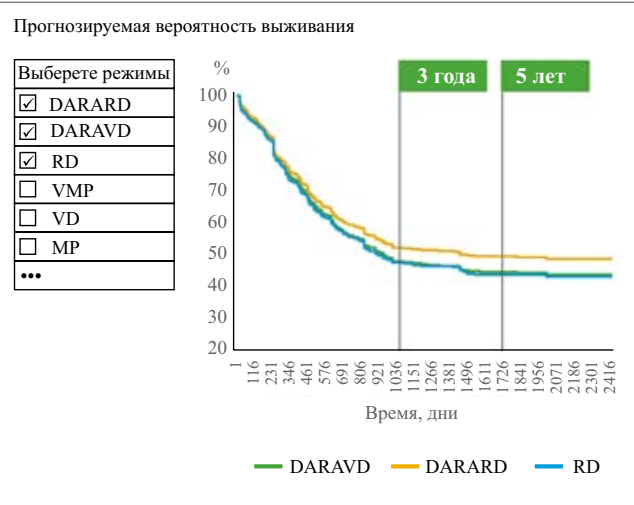


Рис. 2. Графики прогнозируемой вероятности выживания.

нормализация результатов, которая проводилась по линии и году начала терапии с приведением ВДСТ и ВДС для отдельных стран к медиане, рассчитанной для всех стран до нормализации.

Для прогнозирования ВДС и ВДСТ использовалась документированная информация для терапии и впервые установленного диагноза. Информация, собранная для каждого события терапии и впервые установленного диагноза, охватывала состояние здоровья пациентов в начале терапии и информацию о терапии, такую как используемые препараты и дозы. Более 300 прогностических характеристик были либо непосредственно извлечены из базы данных, либо рассчитаны на основе комбинированных данных.

В качестве предикторов использовались следующие характеристики, отражающие состояние здоровья пациентов и факторы риска:

- возраст на момент индексного события и начала терапии;

- пол;
- площадь поверхности тела, масса и рост на момент начала терапии;
- оценка по ECOG;
- пригодность для ТСК;
- ТСК и ее тип при изучаемой линии терапии, ТСК в предыдущих линиях терапии;
- цитогенетический риск;
- стадия по классификации ISS;
- индекс Карновского;
- стадия по Дьюри–Салмону;
- критерии CRAB;
- сопутствующие заболевания;
- симптомы;
- терапевтические показатели;
- время после постановки диагноза;
- время с момента начала предыдущей терапии.

Список всех характеристик факторов риска приведен в табл. 10. В то время как другие факторы риска непосредственно извлекались из базы данных, цитогенетический риск рассчитывался на основании нескольких показателей хромосомных аномалий. Высокий цитогенетический риск определен как наличие одной из следующих хромосомных аномалий: транслокация $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, гиподиплоидия или делеция 17-й хромосомы. При отсутствии всех этих факторов пациенты классифицировались как имеющие стандартный риск или с неизвестным риском (если информация о хромосомных аномалиях отсутствовала).

Из анализа исключены режимы терапии, число наблюдений в которых менее 30 случаев:

- для J11 – DaraRD, DaraVMP, MPR, VRD;
 - для J12–7 – DaraPomD, DaraVMP, EloPomD, EloVD, IPomD, K, MPR, MPT, PomVCD, PomVD, VAD.
- Отобранные для анализа режимы:
- для J11 – BP, CTD, MP, MPT, RD, VCD, VD, VMP;
 - для J12–7 – BP, CTD, Dara, DaraRD, DaraVD, EloRD, IRD, KD, KRD, MP, PomCD, PomD, RD, VCD, VD, VDF, VMP, VRD.

Таблица 11. Распределение отдельных характеристик

Характеристики пациентов	Частота, n (%)
Возраст на момент начала терапии, лет	<65 2796 (19,9)
	65–75 6996 (49,7)
	>75 4289 (30,5)
Линия терапии	1-я 3530 (25,1)
	2-я 5827 (41,4)
	3-я 2702 (19,2)
	4-я 1195 (8,5)
	5-я 528 (3,7)
	6-я 210 (1,5)
	7-я 89 (0,6)
	<1 4991 (35,4)
Время после постановки диагноза, годы	1–2 2324 (16,5)
	2–3 2090 (14,8)
	3–4 1391 (9,9)
	4–5 933 (6,6)
	>5 2352 (16,7)
ВДСТ для предыдущей линии терапии, годы	<1 4297 (30,5)
	1–2 3022 (21,5)
	2–3 5031 (35,7)
	3–4 765 (5,4)
	4–5 405 (2,9)
Оценка по ECOG, баллы	>5 561 (4)
	0 1540 (10,9)
	1 7409 (52,6)
	2 4034 (28,6)
	3 500 (3,6)
Пригодность для ТСК	4 37 (0,3)
	нд 561 (4)
	Да 1343 (9,5)
Цитогенетический риск	Нет 12 532 (89)
	нд 206 (1,5)
Цитогенетический риск	Высокий 1320 (9,4)
	Стандартный 3722 (26,4)
	нд 9039 (64,2)

В дополнение к факторам риска использовалась информация о терапии, чтобы включить в прогностическую модель эффективность режима терапии. Дозы используемых препаратов (Список 2.4) и препараты, использованные в предыдущих линиях терапии, также применялись в качестве предикторов. Кроме того, в качестве предикторов были включены вспомогательные методы лечения (Список 2.5).

Список 2.4. Доза

Для каждого препарата рассчитывался режим дозирования, который обозначался как стандартная доза.

- Терапия стандартными дозами: использование всех препаратов режима терапии в стандартных дозах.

Таблица 12. Медиана ВДС и ВДСТ, дни (+95% ДИ), для отдельных характеристик (исключая режим)

Характеристики	ВДС	ВДСТ
Возраст на момент начала терапии	<65 525 (477–597)	427 (405–453)
	65–75 529 (490–564)	384 (370–396)
	>75 459 (405–490)	411 (395–427)
Линия терапии	1-я 1097 (1037–1161)	491 (470–512)
	2-я 630 (593–663)	436 (421–453)
	3-я 369 (344–393)	294 (276–310)
	4-я 212 (191–250)	219 (197–236)
	5-я 136 (118–154)	193 (174–219)
	6-я 93 (74–143)	228 (168–315)
	7-я 114 (89–158)	нд (нд – нд)
Время после постановки диагноза, годы	<1 847 (795–891)	450 (431–463)
	1–2 396 (371–458)	321 (308–339)
	2–3 316 (290–356)	327 (305–351)
	3–4 327 (280–369)	458 (406–498)
	4–5 367 (269–468)	393 (365–421)
ВДСТ для предыдущей линии терапии, годы	>5 446 (394–528)	413 (385–446)
	<1 265 (250–285)	264 (252–273)
	1–2 455 (396–494)	340 (323–362)
	2–3 964 (908–1018)	480 (462–496)
	3–4 806 (686–963)	526 (478–574)
Оценка по ECOG, баллы	4–5 875 (728–974)	577 (510–659)
	>5 823 (639–1071)	643 (594–714)
	0 1006 (844–1122)	531 (500–566)
	1 579 (544–608)	418 (401–431)
	2 384 (358–423)	329 (317–346)
Пригодность для ТСК	3 182 (153–253)	339 (266–438)
	4 141 (63–257)	160 (126–227)
	нд 439 (335–625)	426 (354–482)
Цитогенетический риск	Да 611 (499–698)	474 (440–515)
	Нет 495 (475–526)	392 (379–401)
	нд 371 (312–526)	474 (440–515)
Цитогенетический риск	Высокий 459 (368–511)	489 (457–522)
	Стандартный 662 (578–714)	593 (562–616)
	нд 475 (445–494)	343 (335–354)

- Высокая доза: использование как минимум одного препарата в более высокой дозе, чем стандартная. Ни один из препаратов не используется в дозе ниже стандартной.
- Низкая доза: использование как минимум одного препарата в более низкой дозе, чем стандартная. Ни один из препаратов не используется в дозе выше стандартной.
- Нестандартная доза: сочетание использования низких и высоких доз препаратов, входящих в режим терапии.

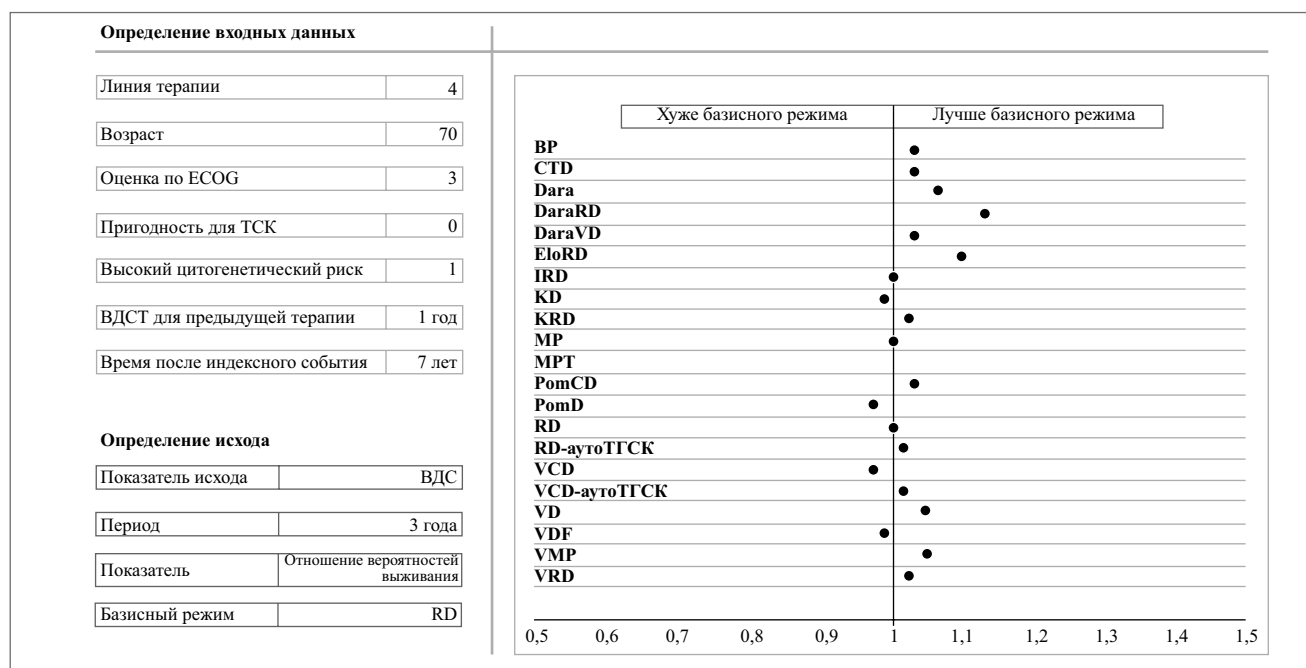


Рис. 3. Возможная интерпретация результатов для доказательств из клинической практики.

Список 2.5. Поддерживающая терапия

- Бисфосфонаты
- Лечение боли
- Тромбоцитарная масса
- Эритроцитарная масса
- Стимулятор эритропоэза
- Г-КСФ
- Иммуноглобулин
- Антибиотики/антимикотики
- Лечение гиперкальциемии, вызванной злокачественным заболеванием
- Профилактика тромбозов
- Прочие

Моделирование эффективности режимов терапии

С помощью методов машинного обучения проанализировано более 300 характеристик для тестирования прогностической ценности в моделях для каждой группы пациентов. Для исключения характеристик, не несущих информации и не обладающих прогностической ценностью, применен процесс отбора, при котором из обучающих данных удалялись характеристики, обладающие нулевой дисперсией либо сильной корреляцией, и в итоговой модели для каждой группы пациентов сохранялись только те характеристики, которые показали наивысшую прогностическую ценность и правильное направление прогнозирования во всех моделях для групп пациентов. Это крайне важно, поскольку целью анализа стало получение исходных данных для создания модели, позволяющей прогнозировать результаты терапии с целью применения в рутинной клинической практике. Для отбора наиболее важных характеристик выполнено несколько этапов (рис. 1).

После многоступенчатого процесса отбора выбраны следующие характеристики, которые продемонстрировали наибольшую важность для изучаемых наборов данных пациентов:

- возраст в начале терапии;

- линия терапии;
- время после постановки диагноза;
- оценка по ECOG;
- цитогенетический риск;
- пригодность для ТСК;
- ВДСТ после предыдущей линии терапии;
- режим терапии.

Анализ распределения и различий показателей исхода для выбранных характеристик представлен в табл. 11, 12.

Важность характеристик определялась на основе итоговых моделей. Помимо выбора режима терапии для Л1 время после постановки диагноза и возраст на момент начала терапии стали наиболее важными предикторами для ВДС и ВДСТ. Для Л12–7 время с момента начала предыдущей терапии и оценка по ECOG были наиболее важными предикторами для ВДС и ВДСТ.

Модель может быть разработана таким образом, чтобы врачи вводили признанные важными характеристики, и на основе полученной информации создавался прогноз ВДС/ВДСТ для каждого используемого режима в виде функции выживаемости и отношения режима к базисному режиму, который можно выбрать (рис. 2, 3).

Заключение

Анализ представленных данных дает основание для моделирования инструмента по оценке эффективности терапии ММ (прогноз ВДС/ВДСТ) для конкретного пациента исходя из ряда прогностических факторов и результатов рутинной клинической практики различных медицинских центров в европейских странах. Для продолжения исследования необходимы анализ литературных данных и сопоставление с реальной практикой, а также анализ и сравнение с российскими данными лечения пациентов с ММ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

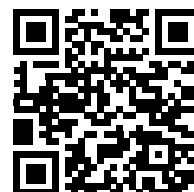
ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ВДС – время до смерти
 ВДСТ – время до следующей терапии
 ДИ – доверительный интервал
 Л – линия терапии
 ММ – множественная миелома

нд – нет данных
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 С-индекс – индекс конкордантности
 ТСК – трансплантация стволовых клеток
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки состояния больного

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Moscow, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. M.: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Russ.)].
2. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova OY, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(7):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000305
3. Larocca A, Palumbo A. Optimizing treatment for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a personalized approach. *J Clin Oncol*. 2016;34:3600-4. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6113
4. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple. *Blood Rev*. 2013; 27:133-42. doi: 10.1016/j.blre.2013.04.001
5. Singh H, Beaver JA, Kim G, Pazdur R. Enrollment of older adults on oncology trials: an FDA perspective. *J Geriatr Oncol*. 2017;8:149-50.
6. Hari P, Romanus D, Luptakova K, et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*. 2018;2:138-44. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.007
7. Chari A, Mezzi K, Zhu S, et al. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16:912. doi: 10.1186/s12885-016-2955-0
8. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and risk of cardiac events in patients with previously treated multiple myeloma versus matched patients without multiple myeloma: an observational, retrospective, cohort study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:89-96. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.009
9. Talarico L, Chen G, Pazdar R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22:4626-31. doi: 10.1200/JCO.2004.02.175
10. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of real-world data on overall survival in MM patients with 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21:1-7.
11. Chen Y, Jia Z, Mercola D, Xie X. A Gradient Boosting Algorithm for Survival Analysis via Direct Optimization of Concordance Index. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:873595. doi: 10.1155/2013/873595
12. Kvamme H, Borgan Ø, Scheel I. Time-to-event prediction with neural networks and Cox regression. *JMLR*. 2019;20(129):1-30.
13. Katzman J, Shaham U, Cloninger A, et al. DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):18-24. doi: 10.1186/s12874-018-0482-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2020



OMNIDOCOR.RU

Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в российской популяции

И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес[✉], С.А. Бойцов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приводится обзор инновационного программного продукта для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов кардиологического профиля в Российской Федерации. Приложение Aterostop, разработанное на основе новых рекомендаций Национального общества по изучению атеросклероза (2020 г.), позволяет проводить оценку сердечно-сосудистого риска, определять достижение пациентом целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, а также предоставляет рекомендации по коррекции гиполипидемической терапии. Калькулятор реализован в виде браузерной веб-версии, а также в виде мобильного приложения для платформ Android и iOS.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, мобильное приложение

Для цитирования: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Мобильное приложение Aterostop для комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов в российской популяции. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 415–420. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200683

ORIGINAL ARTICLE

Mobile application “Aterostop” for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population

Igor V. Sergienko, Aleksei A. Ansheles[✉], Sergey A. Boytsov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The article provides an overview of an innovative software product for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in cardiac patients in the Russian Federation. Based on the new recommendations of the Russian National Atherosclerosis Society (2020), the Aterostop application allows to assess cardiovascular risk, determine the patient's achievement of target levels of low-density lipoprotein cholesterol, and also provides recommendations for correcting lipid-lowering therapy. The calculator is implemented as a web browser version, as well as a mobile application for Android and iOS platforms.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular risk, mobile application

For citation: Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Mobile application “Aterostop” for a comprehensive assessment of cardiovascular risk in patients in the Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 415–420. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200683

Российская Федерация остается страной с чрезвычайно высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом. В стране сохраняется проблема недостижения пациентами высокого и очень высокого риска целевых уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – доля таких пациентов достигает 70% [1].

Основные вопросы, касающиеся факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и их профилактики, изложены в отечественных и зарубежных национальных рекомендациях [2–4]. Однако эти документы предназначены для использования исключительно профессионалами – врачами-кардиологами и исследователями. С другой стороны, материалы, предназначенные для пациентов и распространяемые посредством телевидения, Интернета и популярных изданий, в основном лишены строгого научного обоснования. В отечественной медицинской практике отсутствуют примеры реализации комплексных алгоритмов

расчета сердечно-сосудистого риска, предоставляющих гражданам объективную информацию, с одной стороны, основанную на крупных популяционных исследованиях, и с другой – доступную для самостоятельного использования для скрининга вероятных кардиологических заболеваний и осложнений.

С целью предоставить простой и достоверный инструмент для оценки сердечно-сосудистого риска, пригодного для использования как врачами, так и пациентами, разработан калькулятор Aterostop. Приложение позволяет проводить комплексную оценку сердечно-сосудистого риска, информировать о достижении целевых уровней ХС ЛПНП, предоставлять рекомендации по модификации гиполипидемической терапии. Другой важной целью разработки приложения являлось повышение уровня информированности населения о своем риске ССО и важности нормализации показателей липидного профиля.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аншелес Алексей Аркадьевич – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел. +7(495)414-63-11; e-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Сергиенко Игорь Владимирович – д.м.н., руководитель лаб. фенотипов атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-1534-3965

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-6998-8406

[✉]Aleksei A. Ansheles. E-mail: a.ansheles@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2675-3276

Igor V. Sergienko. ORCID: 0000-0003-1534-3965

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Приложение представляет собой форму для самостоятельного заполнения пользователем, включающую данные анамнеза и ряд количественных показателей. На основании полученных из формы данных согласно алгоритму работы приложения рассчитывается категория риска у конкретного пациента, даются оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП, рекомендации по его достижению. Приложение реализовано в виде кроссплатформенного интернет-ресурса (URL: <https://aterostop.ru/calc/>), находящегося в открытом доступе, а также в виде бесплатного (freeware) мобильного приложения Aterostop, устанавливаемого на любое устройство под управлением операционных систем Android или iOS с официальных магазинов Play Market (Google) и App Store (Apple) соответственно. Приложение оперирует обезличенной информацией и в перспективе позволит мониторировать распределение фенотипов атеросклероза и факторов риска ССО на уровне популяционных когорт, предупреждает о необходимости изменять терапию только

согласно рекомендациям лечащего врача, имеет понятный и простой интерфейс.

Алгоритм работы приложения осуществляется следующим образом: указываются необходимые данные о пациенте, представленные в **табл. 1**, рассчитываются промежуточные параметры по формулам, приведенным в **табл. 2**, после чего рассчитываются окончательные параметры по формулам, приведенным в **табл. 3**. По значениям окончательных параметров пациенту предоставляется текстовая выписка, включающая в себя информацию о сердечно-сосудистом риске, достижении целевых уровней ХС ЛПНП, модификации гиполипидемической терапии.

По результатам расчета параметров в **табл. 3** пользователю выводится один из следующих вариантов вероятности жизнеугрожающего ССО в ближайшие 10 лет:

Если noscore=0, то “(по шкале SCORE):” ‘score’ “%”

Если noscore=1, то “(шкала SCORE неприменима)”

Если risk=0, то “(низкий, <1%)”

Таблица 1. Перечень данных, необходимых для расчета сердечно-сосудистого риска в приложении Aterostop

Параметр	Возможный ответ	Обозначение параметра
Возраст	Число от 18 до 99	age
Рост	Число от 100 до 250	height
Масса тела	Число от 30 до 230	weight
Пол	1 (мужчина) или 0 (женщина)	gender
Окружность талии	Число от 30 до 230	waist
ИБС	1 (да) или 0 (нет)	ishem
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, или острый коронарный синдром, или ишемический инсульт	1 (да) или 0 (нет)	im
Два ССО (2 инфаркта, инфаркт и инсульт, 2 инсульта) в течение 2 последних лет	1 (да) или 0 (нет)	im2
Проведенное стентирование (пластика с установкой стента) коронарной артерии	1 (да) или 0 (нет)	chkv
Проведенное коронарное шунтирование	1 (да) или 0 (нет)	csb
Проведенная операция на периферических артериях (сонных, нижних конечностей)	1 (да) или 0 (нет)	adop
Сахарный диабет 1 или 2-го типа	1 (да) или 0 (нет)	diabet
С поражением органов-мишеней	1 (да) или 0 (нет)	diabet1
Длительность сахарного диабета	1 (<10 лет) 2 (10–20 лет) 3 (>20 лет)	diabet2
Наличие атеросклеротического стеноза (сужения) любой артерии >50%	1 (да) или 0 (нет)	adop2
Артериальная гипертензия	1 (да) или 0 (нет)	ahypertony
Систолическое АД	Число от 50 до 300	sbp
Диастолическое АД	Число от 30 до 300	dbp
Родственник 1-й линии (отец, мать, брат, сестра) перенес инфаркт или инсульт в молодом возрасте (у мужчины – моложе 50 лет, у женщины – моложе 60 лет)	1 (да) или 0 (нет)	infarkt
ХБП (почечная недостаточность)	1 (да) или 0 (нет)	hbp
Уровень креатинина в крови, мкмоль/л	Число от 20 до 500	creatinine
Курение	1 (да) или 0 (нет)	smoking
Регистрировался ли когда-либо уровень ОХС $\geq$ 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq$ 5,0 ммоль/л?	1 (да) или 0 (нет)	highhs

Таблица 1. Перечень данных, необходимых для расчета сердечно-сосудистого риска в приложении Aterostop (Окончание)

Параметр	Возможный ответ	Обозначение параметра
Группа 1: наследственный анамнез	Максимальная сумма баллов – 2 m1	
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии (возраст <55 лет для мужчин, <60 лет для женщин)	1 (да) или 0 (нет)	hg1v1
Уровень ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии	1 (да) или 0 (нет)	hg1v2
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии	2 (да) или 0 (нет)	hg1v3
Ребенок в возрасте <18 лет с уровнем ХС ЛПНП >3,9 ммоль/л	2 (да) или 0 (нет)	hg1v4
Группа 2: анамнез болезни	Максимальная сумма баллов – 2 m2	
Наличие ИБС у мужчины в возрасте <55 лет, у женщины в возрасте <60 лет	2 (да) или 0 (нет)	hg2v1
Наличие ЦВБ или болезни периферических артерий у мужчины в возрасте <55 лет, у женщины в возрасте <60 лет	1 (да) или 0 (нет)	hg2v2
Группа 3: физикальное обследование	Максимальная сумма баллов – 6 m3	
Сухожильные ксантомы	6 (да) или 0 (нет)	hg3v1
Липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет	4 (да) или 0 (нет)	hg3v2
Группа 4: анализ крови на ХС ЛПНП	Максимальная сумма баллов – 8 m4	
ХС ЛПНП (максимальное в анамнезе)	0 (<4.0 ммоль/л) 1 (4.0-4.9 ммоль/л) 3 (5.0-6.4 ммоль/л) 5 (6.5-8.4 ммоль/л) 8 (>8.5 ммоль/л)	hg4v1
Группа 5: молекулярно-генетический анализ	Максимальная сумма баллов – 8 m5	
Мутация гена <i>LDLR</i>	8 (да) или 0 (нет)	hg5v1
Мутация гена <i>APOB</i>	8 (да) или 0 (нет)	hg5v2
Мутация гена <i>PCSK9</i> (gain-of-function)	8 (да) или 0 (нет)	hg5v3
Липидный профиль на текущий момент: уровень ОХС	Число от 1 до 30	ohs
Уровень ХС ЛПНП	Число от 1 до 30	lnp
Уровень ХС ЛПВП	Число от 1 до 30	lvp
Уровень ТГ	Число от 1 до 30	tg
Уровень АСТ	Число от 0 до 5000	ast
Уровень АЛТ	Число от 0 до 5000	alt
Гиполипидемическая терапия	1 (да) или 0 (нет)	glpt
• розувастатин 40 мг/аторвастатин 80 мг • розувастатин 20 мг/аторвастатин 40 мг • розувастатин 10 мг/аторвастатин 20 мг • питавастатин 4 мг/симвастатин 40 мг	Вариант 1, 2, 3 или 4	statin
Эзетимиб	1 (да) или 0 (нет)	eset

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Если risk=1, то “(умеренный, 1-4%)”
 Если risk=2, то “(высокий 5-9%)”
 Если risk=3, то “(очень высокий, 10-45%)”
 Если risk=4, то “(экстремальный, >45%)”
 “Целевой уровень ХС ЛПНП”
 Если risk=0, то “(≤3.0 ммоль/л)”
 Если risk=1, то “(≤2.6 ммоль/л)”
 Если risk=2, то “(≤1.8 ммоль/л)”

Если risk=3, то “(≤1.4 ммоль/л)”
 Если risk=4, то “(≤1.4, оптимально – ≤1.0 ммоль/л)”
 Второй блок выдачи результатов пациенту включает рекомендации по терапии дислипидемии и профилактике ССО.
 Если risk=4, то пациенту выводится следующий блок текста:
 “Достижение целевого уровня ХС ЛПНП является приоритетной задачей. Это возможно за счет усиления

Таблица 2. Перечень промежуточных переменных и формулы их расчета

Параметр	Возможный ответ	Обозначение параметра	Формула расчета
Сумма баллов SCORE	Число (табличное значение)	score	Число баллов по шкале SCORE: табличное значение на основании параметров gender, age, sbp, ohs, smoking*, определяется согласно рекомендациям HOA (2020 г.) [2]
*Шкала SCORE интерпретируется следующим образом: ОХС: “4” = <4.5; “5” = 4.5-5.49; “6” = 5.5-6.49; “7” = 6.5-8.49 Возраст: “40” = 40-44, “50” = 45-54, “55” = 55-59, “60” = 60-64, “65” = 65-69, “70” = 70-79 Систолическое АД: “120” = <130, “140” = 130-149, “160” = 150-169, “180” = 170-180			
Категория риска SCORE	Балл (от 0 до 3)	score_gr	Определяется согласно рекомендациям HOA (2020) [2]: Если score<1%, то score_gr=0, Если score=1-4%, то score_gr=1, Если score=5-9%, то score_gr=2, Если score>9%, то score_gr=3
Применимость шкалы SCORE	1 (да) или 0 (нет)	noscore	Если (Age>39 И ishem=0 И im=0 И chkv=0 И csh=0 И adop=0 И diabet=0 И sbp<181 И hbp=0 И ohs<9), то noscore=0. ИНАЧЕ noscore=1
Сумма баллов СГХС	Число от 0 до 26	hgsum	hgsum= m1+m2+m3+m4+m5 Если highhs=0, то hgres=0 Если hgsum<3, то hgres=0
Категория вероятности СГХС	Балл (от 0 до 3)	hgres	Если hgsum=3-5, то hgres=1 Если hgsum=6-8, то hgres=2 Если hgsum>8 то hgres=3
Индекс массы тела	Число от 10 до 50	bmi	bmi=weight/(height/100)2 Если bmi <16, то bmi_gr = 1 Если bmi=16-18.4, то bmi_gr = 2 Если bmi=18.5-24.9, то bmi_gr = 3
Категория индекса массы тела	Балл (от 1 до 7)	bmi_gr	Если bmi=25-29.9, то bmi_gr = 4 Если bmi=30-34.9, то bmi_gr = 5 Если bmi=35-39.9, то bmi_gr = 6 Если bmi>=40, то bmi_gr = 7
Число факторов риска	Число от 0 до 6	fr	Сумма значений параметров (возможные значения fr – от 0 до 6): • smoking • highs • ahyperton • (bmi>29.9 или (gender=0 И waist>80) или (gender=1 И waist>94)) • hbp • diabet
Наличие выраженных факторов риска	1 (да) или 0 (нет)	bigfr	Если (highs=1 или ohs>8 или lnp>4.9 или (sbp>179 И dbp>109)), то bigfr=1 ИНАЧЕ bigfr=0
СКФ	Число от 10 до 200	skf	skf (CKD-EPI)=141 × МИН(creatinine/k,1) ^a × МАКС (creatinine/k, 1) ^{-1.209} × 0.993 ^{age} × b creatinine (мг/дл): мкмоль/л = 0.0113 мг/дл Если gender=0, то k=0.7, a=-0.329, b=1.018 Если gender=1, то k=0.9, a=-0.411, b=1
Нормальные значения трансаминаз	1 (да) или 0 (нет)	traminnorm	Если (ast<120 И alt<120), то traminnorm=1 ИНАЧЕ traminnorm=0

Таблица 3. Расчет окончательных параметров и выдача результата пользователю. Первый блок: расчет сердечно-сосудистого риска (risk)

Если noscore=0, то risk= score_gr

Если noscore=1, то:

Если ((ishem=1 или im=1 или chkv=1 или csh=1 или adop=1) И (diabet=1 или hgsum>5 или im2=1)), то risk=4

Если (ishem=1 или im=1 или chkv=1 или csh=1 или adop=1 или adop2=1 или (diabet=1 И diabet1=1) или (diabet=1 И fr>2) или (diabet=1 И diabet2=3) или (skf<30) или (score>9) или (hgsum>5 И fr>0)), то risk=3

Если (bigfr=1 или (hgsum>5 И fr=1) или (diabet=1 И diabet1=0) или (diabet=1 И diabet2=2) или (diabet=1 И fr<3) или (skf=30-59) или (score =5-9)), то risk=2

Если (age<50 И diabet=1 И diabet1=0 И diabet2=1) или (score =1-4), то risk=1

Если score =0, то risk=0

гиполипидемической терапии, а именно: статинотерапии в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. При выборе препаратов статинового ряда предпочтение следует отдавать оригинальным статинам. Обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуется контроль уровня липопротеина (а), целевой уровень НБА_{1с} составляет <7%. Целевой уровень артериального давления (АД) – ≤130/80 мм рт. ст.”

Если (risk=4 И skf <60) то:

“Имеется хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1.73 м², в качестве препарата 1-й линии следует рассмотреть аторвастатин в дозе 40-80 мг/сут”.

Если (highhs=0 И ohs>7.4) или (highhs=0 И lnp>4.9), то “Необходимо исключить наличие семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Установите галочку в пункте “Регистрировался ли когда-либо уровень ОХС (общего ХС) ≥7.5 ммоль/л и/или ХС ЛПНП ≥5.0 ммоль/л?” и выберите пункты “Голландских критериев СГХС”.

Если (risk=4 И diabet=1), то “Имеется сочетание экстремального риска с диабетом. В качестве антигиперлипидемической терапии наряду с метформином необходимо применение препаратов из группы ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера”.

Если (highs=1, или ohs>7.4, или lnp>4.9), то: “Имеется выраженная ГХС, требуется исключение СГХС. Необходимо обратиться к липидологу”.

Если tg=2.3-4.9, то “У Вас имеется гипертриглицеридемия. Необходимо решить вопрос о назначении препаратов группы фенофибратов”.

Если tg>4.9, то “У Вас имеется выраженная гипертриглицеридемия. Требуется консультация липидолога по данному вопросу. Необходимо решить вопрос о назначении препаратов группы фенофибратов, а также других методов лечения”.

Если tg=NULL, то “Уровень триглицеридов (ТГ) не указан”.

Если tg<2.3, то “Уровень ТГ в норме”.

Третий блок оценивает достижение пациентом целевых уровней ХС ЛПНП и предлагает варианты модификации гиполипидемической терапии.

Если (traminnorm=1 И ((risk=4 И lnp<=1.4) или (risk=3 И lnp<=1.4) или (risk=2 И lnp<=1.8) или (risk=1 И lnp<=2.6) или (risk=0 И lnp<=3.0)), то “Целевой уровень ХС ЛПНП

достигнут, коррекция гиполипидемической терапии не требуется”.

Если (traminnorm=1 И ((risk=4 И lnp>1.4) или (risk=3 И lnp>3.0) или (risk=2 И lnp>5.0)), то “Целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, требуется усиление гиполипидемической терапии за счет увеличения дозы статина, замены статина на другой и/или добавления эзетимиба. Необходимо рассмотреть вопрос о добавлении к гиполипидемической терапии препаратов группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаба или алирокумаба”.

Если (traminnorm=1 И ((risk=3 И lnp=1.5-3.0) или (risk=2 И lnp=1.8-5.0)), то “Целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, требуется усиление гиполипидемической терапии за счет увеличения дозы статина, замены статина на другой и/или добавления эзетимиба”.

Если (traminnorm=1 И ((risk=1 И lnp>2.6) или (risk=0 И lnp>3.0)), то “Для решения вопроса о необходимости гиполипидемической терапии целесообразно провести дополнительное обследование: дуплексное ультразвуковое сканирование сонных артерий, измерение уровня липопротеина (а)”.

Если (traminnorm=0 И (risk=4 или risk=3)), то “В связи с повышенным уровнем трансаминаз требуется коррекция гиполипидемической терапии в виде снижения дозы статина, его отмены или замены на другой статин, рассмотреть вопрос о добавлении к гиполипидемической терапии препаратов группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаба или алирокумаба”.

Если (traminnorm=0 И risk=2), то “В связи с повышенным уровнем трансаминаз требуется коррекция гиполипидемической терапии в виде снижения дозы статина, его отмены или замены на другой статин”.

Четвертый блок включает расчет дополнительных параметров: индекса массы тела с указанием наличия дефицита или избыточности массы тела, а также рассчитывает значение СКФ (по формуле СКД-EPI) и указанием стадии ХБП.

Заключение

Следует подчеркнуть, что разработка и поддержка приложения Aterostop, разработанного сотрудниками ФГБУ «НМИЦ кардиологии», является долгосрочным проектом, который будет претерпевать визуальные и внутренние изменения согласно актуальным изменениям отечественных и зарубежных рекомендаций профессиональных кардиологических сообществ, чтобы соответствовать самым требовательным ожиданиям широкого врачебного сообщества.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
СГХС – семейная гиперхолестеринемия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;4:70-8 [Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent disorders of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia, receiving statins, in real clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;4:70-8 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
2. Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;11(1):7-40 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 11(1):7-40 (In Russ.)]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020



OMNIDOCTOR.RU

Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары

М.К. Осяева^{✉1}, А.К. Тихазе¹, Г.Г. Коновалова¹, Г.И. Хеймец¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}, В.З. Ланкин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

Аннотация

Цель. Исследовать изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при волнах летней жары.

Материалы и методы. В исследование включены 30 мужчин (52±13 лет) со стабильным клиническим течением ИБС и стенокардией напряжения II–III функционального класса. Группу сравнения составили 10 мужчин (48±7 лет) с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла без проявлений стенокардии. Биохимические исследования включали: измерение активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы – Cu,Zn-SOD, каталазы – CAT, глутатионпероксидазы – GSH-Px) и содержание продуктов свободнорадикального окисления (малонового диальдегида – МДА и МДА-модифицированных липопротеидов низкой плотности – МДА-ЛПНП). Анализ биохимических показателей проводили при нормальной среднесуточной температуре окружающей среды (дневная температура не выше 20°C) и после волны жары (дневная температура не менее 27°C на протяжении более 2 сут).

Результаты. В обеих исследованных группах в ответ на тепловой стресс при волне жары отмечено снижение активности CAT и GSH-Px при увеличении активности Cu,Zn-SOD. Одновременно наблюдали увеличение уровня МДА и снижение уровня МДА-ЛПНП. Исходно в группе с ИБС выявлен достоверно повышенный уровень активности CAT и GSH-Px в сопоставлении с группой сравнения, тогда как по активности Cu,Zn-SOD, содержанию МДА и МДА-ЛПНП достоверных отличий не выявлено. После волны летней жары наблюдали существенное снижение активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, тогда как достоверных межгрупповых различий всех других исследованных параметров окислительного стресса не отмечено.

Заключение. Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов с ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла), однако при практически идентичном росте уровня МДА у пациентов этих групп отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, что может свидетельствовать о большем нарушении регуляции свободнорадикальных процессов у этих пациентов.

Ключевые слова: окислительный стресс, тепловой стресс, ишемическая болезнь сердца, волны жары, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, малоновый диальдегид, липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом

Для цитирования: Осяева М.К., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Хеймец Г.И., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 421–426. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200684

ORIGINAL ARTICLE

Impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary artery disease

Mariia K. Osyeva^{✉1}, Alla K. Tikhaze¹, Galina G. Konovalova¹, Grigorii I. Heimets¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Vadim Z. Lankin¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

Abstract

Aim. To assess the impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary heart disease.

Materials and methods. We included 30 male patients aged 52±13 years with stable angina pectoris of II–III functional class with at least one coronary artery stenosis proved by angiography (ischemic group) in comparison with 10 male patients aged 48±7 years with no angiographic signs of significant coronary stenosis and without angina manifestation (non-ischemic group). The following parameters were studied: activity of

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Осяева Мария Константиновна** – врач-кардиолог 2-го клинического отделения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)360-54-39; e-mail: osyeva.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5208-6032

Тихазе Алла Карловна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3870-9923

Коновалова Галина Георгиевна – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0172-9472

Хеймец Григорий Иосифович – к.б.н., ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3672-1830

[✉]**Mariia K. Osyeva.** E-mail: osyeva.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5208-6032

Alla K. Tikhaze. ORCID: 0000-0003-3870-9923

Galina G. Konovalova. ORCID: 0000-0002-0172-9472

Grigorii I. Heimets. ORCID: 0000-0003-3672-1830

superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), the level of malondialdehyde (MDA) and MDA-modified low-density lipoproteins (MDA-LDL). The analysis of indicators was performed at normal average daily temperature (daytime temperature not higher than 20°C) and after a heat wave (daytime temperature above 27°C for more than 2 consecutive days).

Results. Our study revealed the decrease of CAT and GSH-Px activities with increased activity of Cu,Zn-SOD in both groups after the heat wave. At the same time we observed accumulation of MDA and increased MDA-LDL level in both groups. Initially ischemic patients showed significantly increased level of CAT and GSH-Px activity compared to the non-ischemic group, while it was no difference in activity of Cu,Zn-SOD and MDA and MDA-LDL level. We observed significant reduce of Cu,Zn-SOD activity in ischemic patients compared to non-ischemic group with no significant differences in all other studied parameters of oxidative stress after heat wave.

Conclusion. Changes in the key parameters of oxidative stress in patients with ischemic heart disease during summer heat waves are comparable to those in patients without ischemia, however significantly greater inhibition of GSH-Px activity and significantly lower increase in Cu,Zn-SOD activity was noted. These results may indicate misregulation of free radical processes in patients with ischemic heart disease

Keywords: oxidative stress, heat stress, coronary heart disease, heat waves, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, malondialdehyde, MDA-modified low-density lipoproteins

For citation: Osyayeva MK, Tikhaze AK, Konovalova GG, Heimets GI, Martynyuk TV, Lankin VZ. Impact of summer heat waves on key parameters of oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 421–426. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200684

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одно из ведущих мест среди смертности населения от неинфекционных болезней. Аномальные изменения погодных условий, в частности волны летней жары, регулярно наблюдающиеся в различных регионах мира, как показано в ряде эпидемиологических исследований, сопровождаются увеличением ССЗ, частоты различных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [1–8]. В ходе этих работ установлено, что при волнах летней жары пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) госпитализировались наиболее часто, при этом у них наблюдали увеличение числа сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острого инфаркта миокарда, а также рост летальности от ССЗ [3, 5, 8]. Анализ сроков обострения ССЗ при увеличении температуры окружающей среды показал, что в большинстве случаев частота госпитализаций в связи с обострением ССЗ наблюдается на 3–5-й день после установления жаркой погоды [4, 8]. Известно, что жаркая погода в каждом регионе определяется локальными критериями и характеризуется сохранением суточной температуры, превышающей экстремальные значения, в течение нескольких дней подряд. Тем не менее, несмотря на используемые в исследованиях различные критерии аномальной жары, в целом взаимосвязь между аномальной жарой и ростом частоты осложнений и смертности от ССЗ прослеживается в подавляющем большинстве работ [1–8]. Следует отметить, что, несмотря на наличие ряда исследований, в которых достоверно показана прямая связь между экстремальной температурой окружающей среды и смертностью от ССЗ [1–8], механизмы этого явления изучены недостаточно.

Известно, что окислительный стресс играет важную роль в развитии различных патологических состояний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности – ИБС [9–11]. К сожалению, работы, посвященные исследованию свободнорадикальных процессов при тепловом стрессе *in vivo* и *in vitro*, крайне немногочисленны [12–15]. В экспериментальных исследованиях показано, что активные формы кислорода (АФК) стимулируют апоптоз в культивируемых эндотелиоцитах в процессе теплового стресса [12], а у мышей в условиях гипертермии увеличивается актив-

ность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (Cu,Zn-SOD) в печени [13]. У работников горячих цехов существенно увеличивался уровень вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови [14], причем тепловой стресс увеличивал у испытуемых степень окисления глутатиона в крови [15]. При экспериментальной гипертермии у практически здоровых добровольцев нами отмечены изменения параметров, характеризующих наличие выраженного окислительного стресса [16, 17]. На основании этих данных логично предположить, что развитие окислительного стресса при гипертермии вносит определенный вклад в усугубление течения ССЗ у пациентов в условиях аномальной жары. Действительно, при волнах летней жары у больных с ИБС нами отмечено увеличение МДА и содержания МДА-модифицированных липопротеидов низкой плотности (МДА-ЛПНП) при отсутствии изменения активности фермента, утилизирующего АФК (Cu,Zn-SOD) [18]. Тем не менее существующих данных явно недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод о связи волн летней жары с возникновением окислительного стресса у больных с ИБС.

Цель исследования – изучение изменений ключевых параметров окислительного стресса у лиц с ИБС в условиях аномального повышения температуры окружающей среды (при волнах летней жары).

Материалы и методы

В 1-ю (основную) группу исследования включены пациенты (30 мужчин в возрасте 52±13 лет) со стабильным клиническим течением ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса и наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения по крайней мере одной крупной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Пациенты (10 мужчин в возрасте 48±7 лет) без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла составили 2-ю группу (группу сравнения). У всех пациентов к моменту включения в исследование в анамнезе – нарушения липидного обмена, компенсированные терапией статинами.

Мартынюк Тамила Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Ланкин Вадим Зиновьевич – д.б.н., проф., гл. науч. сотр., рук. отд. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8018-0296

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

Vadim Z. Lankin. ORCID: 0000-0002-8018-0296

У 26 человек из группы с ИБС и у 7 человек из группы сравнения к моменту включения в исследование в анамнезе имелась гипертоническая болезнь, компенсированная до целевых значений различными гипотензивными препаратами.

Критериями исключения из исследования являлись следующие факторы:

- хирургические (в том числе эндоваскулярные) вмешательства на коронарных артериях в течение предшествующих 6 мес;
- очаговое поражение миокарда в течение предшествующих 3 мес;
- фракция выброса левого желудочка <40%;
- артериальное давление >140/90 мм рт. ст.;
- нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема антиаритмической терапии;
- хронические эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз и др.;
- другие заболевания внутренних органов в стадии обострения или в стадии декомпенсации.

Забор проб крови для определения параметров окислительного стресса у пациентов первоначально проходил в апреле 2018 г. в период температуры комфорта (дневная температура не превышала 20°C). В конце июля – начале августа 2018 г. в период волн летней жары (дневная температура выше 27°C на протяжении более 2 сут подряд) проводили повторное взятие проб крови.

Активность антиоксидантных ферментов определяли в эритроцитах, выделенных из венозной крови пациентов, взятой натощак в присутствии 1 мг/мл этилендиаминтетраацетата в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Эритроциты лизировали в 5 мМ К, Na-фосфатном буфере pH 7,4 в течение 15 мин в ледяной бане. Лизат эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин при 20 тыс. об/мин в рефрижераторной лабораторной центрифуге Sigma 3-16KL (Япония) для удаления мембран красных кровяных клеток («теней» эритроцитов). Затем к 5 объемам супернатанта добавляли 2 объема смеси хлороформ/этанол (3:5) и встряхивали на Vortex Elmi SkyLine (Литва). Выпавший осадок гемоглобина удаляли центрифугированием. Активность Cu,Zn-SOD в супернатанте после осаждения гемоглобина определяли по подавлению скорости восстановления нитротетразолия синего супероксидным анион-радикалом, генерируемым в процессе ферментативного окисления ксантина ксантиноксидазой [19]. Кинетику восстановления нитротетразолия синего регистрировали при 560 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония). За единицу активности Cu,Zn-SOD принимали количество фермента, необходимое для 50% подавления восстановления нитротетразолия синего в условиях реакции. Активность каталазы (CAT) в лизате эритроцитов определяли по скорости утилизации H₂O₂ при 20°C по поглощению при 240 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония). При расчете активности CAT использовали коэффициент молярной экстинкции H₂O₂, равный 43,6 М⁻¹см⁻¹. За единицу активности CAT принимали количество фермента, необходимое для восстановления 1 мкмоль H₂O₂/мин [20]. Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по окислению NADPH, используя гидропероксид трет-бутила в качестве субстрата. Скорость окисления NADPH (λ=340 нм) определяли при 30°C в термостатируемой 9-канальной кювете на химическом анализаторе Labsystem Oy FP-900 (Финляндия) в кинетическом режиме. За единицу активности GSH-Px принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль восстановленного глутатиона в условиях определения [21,

22]. Активность ферментов выражали в ед. активности/г или мг Hb. Содержание гемоглобина в лизате эритроцитов определяли при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия).

Содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови определяли в кислой среде по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid reacting substances) при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия), анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса при длине волны 532 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония) [23]. Общепринято, что в этих условиях определяются преимущественно МДА [23]. Уровень окислительно-модифицированных ЛПНП в плазме крови определяли иммунохимическим методом при помощи тест-наборов Oxidized LDL ELISA фирмы Mercodia (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 [24]. Предварительно нами экспериментально показано, что тест-наборы Mercodia определяют преимущественно МДА-ЛПНП [25].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft), MedCalc version 12.7.0.0 (MedCalc Software) и Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7263.5000. Выбор статистических критериев для анализа результатов осуществляли после изучения соответствия распределения анализируемого показателя нормальному распределению Гаусса, используя тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса (Shapiro–Wilk's W test). Поскольку выявленные распределения признаков в подавляющем большинстве случаев отличались от нормального закона распределения ($p < 0,05$), то для анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики. Количественные данные описаны в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана распределения показателя; Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили этого распределения соответственно. Анализ различий количественных показателей при межгрупповых сравнениях выполняли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Анализ различий показателей при внутригрупповых сравнениях (при оценке динамики показателей) выполняли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Различия считались статистически значимыми при полученных значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных клинических исследований суммированы в **табл. 1** (измерение ключевых параметров окислительного стресса при комфортной температуре) и **табл. 2** (измерение тех же показателей, проведенное при волне летней жары). Из данных, представленных в **табл. 1**, видно, что при температуре комфорта в группе больных с ИБС выявлено достоверное увеличение активности CAT и GSH-Px в сопоставлении с группой сравнения, тогда как по активности Cu,Zn-SOD, содержанию МДА и МДА-ЛПНП исследованные группы достоверно не различались.

В то же время при волнах летней жары, напротив, выявлено существенное снижение активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, тогда как достоверных различий всех других исследованных параметров окислительного стресса между группами не обнаружено (**табл. 2**).

Следует отметить, что в группе сравнения после волн летней жары активность CAT и GSH-Px в эритроцитах уменьшалась более чем на 21 и 22% соответственно, тогда как активность эритроцитарной Cu,Zn-SOD весьма существенно возрастала – почти на 115% (**рис. 1**).

Таблица 1. Ключевые параметры окислительного стресса в исследованных группах пациентов в период комфортной температуры, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группа сравнения (n=10)	Группа ИБС (n=30)	p
Активность САТ, ед/мг Нб	333,2 [303,9; 350,7]	371,8 [347,5; 422,8]	0,0010*
Активность Cu,Zn-SOD, ед/г Нб	208,6 [172,6; 228,1]	192,3 [169,4; 231,4]	0,8658
Активность GSH-Px, ед/г Нб	2,21 [1,64; 2,69]	3,22 [2,62; 4,30]	0,0002*
Содержание МДА, нмоль/мл	13,9 [11,9; 19,7]	10,66 [7,9; 17,9]	0,3464
Содержание МДА-ЛПНП, ед/л	46,5 [39,1; 56,4]	49,7 [43,1; 61,3]	0,7007

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: *p<0,05 при попарных сравнениях показателей в группах с применением рангового непараметрического критерия Манна–Уитни.

Таблица 2. Ключевые параметры окислительного стресса в исследованных группах пациентов в период волн летней жары, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группа сравнения (n=10)	Группа ИБС (n=30)	p
Активность САТ, ед/мг Нб	262,0 [218,4; 320,3]	293,6 [246,9; 340,4]	0,2094
Активность Cu,Zn-SOD, ед/г Нб	445,2 [412,4; 516,3]	303,1 [208,4; 409,0]	0,0039*
Активность GSH-Px, ед/г Нб	1,72 [1,05; 2,29]	1,35 [1,16; 1,58]	0,4139
Содержание МДА, нмоль/мл	26,75 [18,0; 36,3]	20,54 [16,5; 26,4]	0,0889
Содержание МДА-ЛПНП, ед/л	37,7 [28,4; 49,2]	39,5 [29,7; 47,5]	0,8177

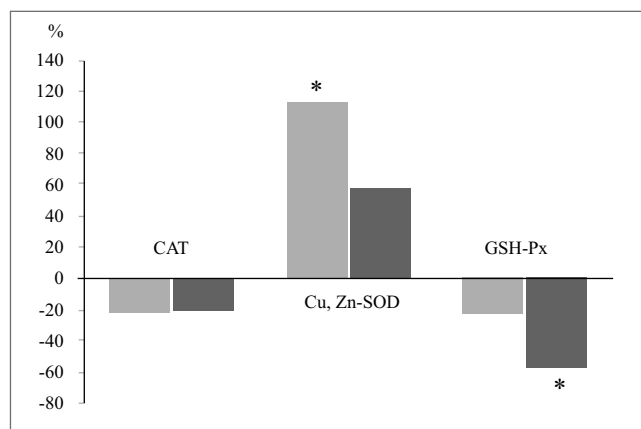


Рис. 1. Изменение активности антиоксидантных ферментов (в %) в эритроцитах пациентов группы сравнения (светлые столбики) и группы больных с ИБС (темные столбики), измеренное при волнах летней жары, по сравнению с измерениями, сделанными при комфортной температуре; *p<0,05.

Одновременно уровень МДА в плазме крови увеличился более чем на 92%, а уровень МДА-ЛПНП, напротив, снижался почти на 20% (рис. 2).

В проведенном ранее исследовании по влиянию экспериментальной гипертермии на ключевые параметры окислительного стресса в крови практически здоровых добровольцев [16, 17] установлено, что значительное увеличение уровня МДА в плазме крови сопровождается существенным уменьшением активностей САТ и GSH-Px в эритроцитах, тогда как активность эритроцитарной Cu,Zn-SOD, напротив, весьма резко возрастает. Нетрудно заметить, что характер изменений ключевых параметров окислительного стресса при гипертермии у здоровых добровольцев [16, 17] и при волнах летней жары у пациентов группы сравнения по результатам настоящей работы (см. рис. 1, 2) практически идентичен. Увеличение уровня МДА в плазме крови рассматривается как характерный признак развития окислительного стресса [9–11], причем снижение активности гидропероксид-восстанавли-

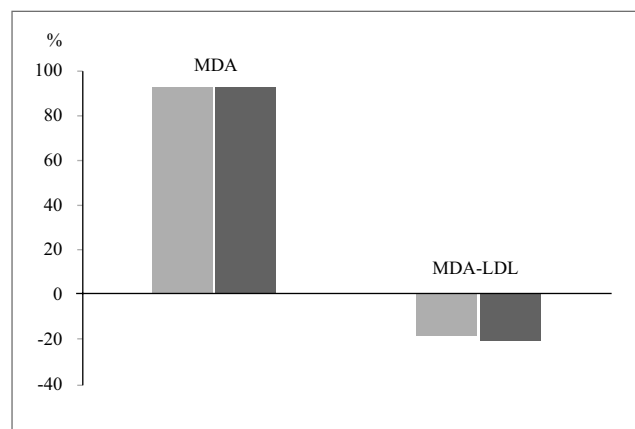
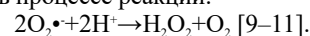
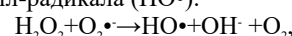


Рис. 2. Изменение параметров окислительного стресса (в %) в плазме крови пациентов группы сравнения (светлые столбики) и группы больных с ИБС (темные столбики), измеренное при волнах летней жары, по сравнению с измерениями, сделанными при комфортной температуре.

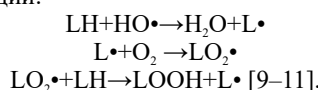
вающих ферментов в эритроцитах (САТ и GSH-Px) может быть следствием модификации молекул этих ферментов накапливающимися низкомолекулярными карбонильными соединениями, такими как МДА [22, 26] и его метаболитические предшественники – гидроксиноненали [9–11]. В связи с этим, казалось бы, парадоксальное увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD при экспериментальной гипертермии [16, 17] и волнах летней жары (см. рис. 1) можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на подавление образования АФК в процессе эффективной ферментативной дисмутации супероксидного анион-радикала в процессе реакции:



Тем не менее вследствие неизбежного гомолиза накапливающегося при дисмутации супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$) пероксида водорода (H_2O_2) может происходить образование гидроксил-радикала ($HO^{\bullet}$):



который является мощным ингибитором антиоксидантных ферментов CAT и GSH-Px [9–11]. Действительно, подавление активности CAT и GSH-Px неизменно наблюдается в процессе окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* [9–11], причем наблюдаемое в нашем исследовании уменьшение активности эритроцитарных CAT и GSH-Px при волнах летней жары (см. рис. 1) фактически подтверждает возможность осуществления и в данном случае описанных выше последовательностей биохимических реакций. Кроме того, вполне объяснимо наблюдаемое нами увеличение уровня вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов (МДА) в плазме крови при волнах полиеновых фосфолипидов ЛПНП (ЛН) активными гидроксил-радикалами (HO•) с последовательным образованием липидных радикалов (L•, LO₂•) и липогидропероксидов (LOOH), как следует из реакций:



Наблюдаемый рост уровня продуктов свободнорадикального окисления логично объяснить также ингибированием ферментов (CAT и GSH-Px) [22, 25], осуществляющих последующее восстановление гидропероксида водорода, что предотвращает образование активных гидроксил-радикалов, играющих ключевую роль в индукции окислительного стресса и повреждении молекул биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) и липид-белковых надмолекулярных комплексов (биомембраны и липопротеины плазмы крови) [9–11]. Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов группы ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (см. рис. 1, 2), однако при практически идентичном росте уровня МДА у этих больных (см. рис. 2) отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении актив-

ности Cu,Zn-SOD (см. рис. 1) в сопоставлении с группой сравнения. Таким образом, у больных с ИБС в большей степени, чем в группе сравнения, нарушена регуляция свободнорадикальных процессов вследствие снижения ферментативной утилизации АФК и гидропероксида водорода. Отсутствие роста уровня МДА-ЛПНП в плазме крови при экспериментальной гипертермии [16, 17] и некоторое снижение уровня этих карбонил-модифицированных ЛПНП в крови пациентов при волнах летней жары (см. рис. 2) может быть объяснено их экстремально высоким клиренсом у млекопитающих [26] вследствие активной утилизации сквенджер-рецепторами купферовских клеток печени [27].

Заключение

Изменения ключевых параметров окислительного стресса в крови пациентов с ИБС при волнах летней жары в целом сопоставимы с таковыми в группе сравнения (без стенокардии с ангиографически доказанным отсутствием значимого поражения коронарного русла), однако при практически идентичном росте уровня МДА у пациентов этих групп отмечено значительно большее ингибирование активности GSH-Px при значительно меньшем увеличении активности Cu,Zn-SOD у больных с ИБС, что может свидетельствовать о большем нарушении регуляции свободнорадикальных процессов у этих пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы считают своим приятным долгом выразить признательность почетному директору ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Е.И. Чазову за привлечение интереса к проблеме исследования и за помощь в разработке концепции исследования.

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МДА – малоновый диальдегид

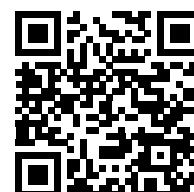
МДА-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, модифицированные малоновым диальдегидом
CAT (catalase) – каталаза
Cu,Zn-SOD (Cu,Zn superoxide dismutase) – супероксиддисмутаза
GSH-Px (glutathione peroxidase) – глутатионпероксидаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnett AG, Hajat S, Gasparrini A, et al. Cold and heat waves in the United States. *Environ Res.* 2012;112:218–24. doi: 10.1016/j.envres.2011.12.010
- Davidkovova H, Plavcova E, Kyncl J, et al. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischemic heart diseases. *BMC Public Health.* 2014;14:480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480
- Ma W, Chen R, Kan H. Temperature-related mortality in 17 large Chinese cities: how heat and cold affect mortality in China. *Environ Res.* 2014;134:127–33. doi: 10.1016/j.envres.2014.07.007
- Vaneckova P, Bambrick H. Cause-specific hospital admissions on hot days in Sydney, Australia. *PloS One.* 2013;8(2):e55459. doi: 10.1371/journal.pone.0055459
- D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the Euro HEAT project. *Environ Health.* 2010;16:9–37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37
- Royé D, Codesido R, Tobias A, et al. Heat wave intensity and daily mortality in four of the largest cities of Spain. *Environ Res.* 2020;182:109027. doi: 10.1016/j.envres.2019.109027
- Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, et al. Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res.* 2018;160:83–90. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.052
- Sun Z, Chen C, Yan M, et al. Heat wave characteristics, mortality and effect modification by temperature zones: a time-series study in 130 counties of China. *Int J Epidemiol.* 2021 Jan 23;49(6):1813–1822. doi: 10.1093/ije/dyaa104
- Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci.* 2017;10(1):18–25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
- Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. *Кардиология.* 2016;56(12):97–105 [Lankin VZ, Tikhaze AK. The important role of free radical processes in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis and diabetes mellitus. *Kardiologiia.* 2016;56(12):97–105 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.12.97-105
- Ланкин В.З., Тихазе А.К. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2016;1(3):160–7 [Lankin VZ, Tikhaze AK. Results of studying the pathophysiological consequences of dysregulation of free radical processes: dead end or new impulse? *Bulleten' VSNC SO RAMN.* 2016;1(3):160–7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_590823a5489433.14864804

12. Li L, Tan H, Yang H, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8):12902-16. doi: 10.18632/oncotarget.14186
13. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, et al. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279
14. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, et al. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020;36(1):1-10. doi: 10.1177/0748233719899824
15. Laitano O, Kalsi KK, Pook M, et al. Separate and combined effects of heat stress and exercise on circulatory markers of oxidative stress in euhydrated humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(5):953-60. doi: 10.1007/s00421-010-1577-5
16. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В., и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический вестник*. 2013;8(1):22-5. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807960> Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Postnov AYU, Rodnenkov OV, et al. Oxidative stress as a risk factor for complications of cardiovascular diseases and premature aging under the influence of unfavorable climatic conditions. *Cardiology Bulletin*. 2013;8(1):22-5. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807960> Accessed: 09.04.2021 (In Russ.)].
17. Осяева М.К., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс при гипертермии. *Бюллетень ВЧНЦ СО РАМН*, 2016; 1(3–2):124-7 [Osyaeva MK, Tikhaze AK, Lankin VZ. Oxidative stress in hyperthermia. *Bulleten' VSNK SO RAMN*. 2016; 1(3–2):124-7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_590823a4f0d734.72519988
18. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиологический вестник*. 2013;1:18-22. Режим доступа: https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij_vestnik_archive.html. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20807959> Ссылка активна на 09.04.2021 [Smirnova MD, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Influence of summer heat on indicators of oxidative stress in patients with cardiovascular diseases. *Cardiology Bulletin*. 2013;1:18-22. Available at: https://cardioweb.ru/back/templates/kardiologicheskij_vestnik_archive.html. Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
19. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and assay applicable to acrylamide gels. *Anal Biochem*. 1971;44(1):276-87. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8
20. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6. doi: 10.1016/s0076-6879(84)05016-3
21. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте. *Доклады Академии наук*. 1976;226(3):705-8. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1253678/>. Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Gurevich SM. Inhibition of lipid peroxidation and detoxification of lipid peroxides by protective enzymatic systems (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase) in experimental malignant growth. *Doklady akademii nauk*. 1976;226(3):705-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lfkin+V.Z>. Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
22. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in blood of diabetic patients. *J Diabetes*. 2016;8(3):398-404. doi: 10.1111/1753-0407.12309
23. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-31. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i
24. Viigimaa M, Abina J, Zemtsovskaya G, et al. Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis. *Blood Press*. 2010;19(3):164-8. doi: 10.3109/08037051.2010.484158
25. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. Влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов. *Кардиологический вестник*. 2011;6(2):26-30. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_2_2011.pdf Ссылка активна на 09.04.2021 [Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK. Influence of atherogenic aldehyde compounds on the activity of antioxidant enzymes. *Cardiology Bulletin*. 2011;6(2):26-30. Available at: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_2_2011.pdf Accessed: April 9, 2021 (In Russ.)].
26. Тихазе А.К., Домогацкий С.П., Ланкин В.З. Кинетика элиминирования карбонил-модифицированных липопротеинов низкой плотности из кровотока. *Биомедицинская химия*. 2020;66(6):437-43 [Tikhaze AK, Domogatskiy SP, Lankin VZ. Kinetics of elimination of carbonyl-modified low-density lipoproteins from the bloodstream. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(6):437-43 (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20206606437
27. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., и др. Снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности ингибитором PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):27-30 [Lankin VZ, Tikhaze AK, Viigimaa M, et al. Decrease in the level of oxidatively modified low density lipoproteins by PCSK9 inhibitor in patients with ischemic heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(9):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021



OMNIDOCUTOR.RU

Механизмы повреждения печени при COVID-19

М.Г. Мнацаканян[✉], А.П. Погромов, А.С. Лишута, В.В. Фомин, О.С. Волкова, О.В. Ташян, И.В. Куприна, Ю.Ф. Шумская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Глобальная эпидемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, представляет большую угрозу для здоровья человечества. В клинической картине наряду с острым респираторным дистресс-синдромом отмечаются также поражения печени. В настоящее время рассматриваются следующие механизмы: прямое повреждающее действие SARS-CoV-2, иммуноопосредованное воспаление, гипоксия, воздействие лекарственных препаратов и реактивация ранее существовавшего заболевания печени. Исследованы 150 больных с COVID-пневмонией, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Из них наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции подтверждено у 84 (56,0%) пациентов. У 55 (36,7%) больных зарегистрировано повышение сывороточных аминотрансфераз, преимущественно аланинаминотрансферазы максимально до 572 ед/л и аспартатаминотрансферазы максимально до 232 ед/л. Отдаленные последствия неизвестны и требуют мониторинга этих больных.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, печень, поражения печени

Для цитирования: Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Лишута А.С., Фомин В.В., Волкова О.С., Ташян О.В., Куприна И.В., Шумская Ю.Ф. Механизмы повреждения печени при COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733

ORIGINAL ARTICLE

Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage

Marina G. Mnatsakanyan[✉], Aleksandr P. Pogromov, Aleksei S. Lishuta, Victor V. Fomin, Olga S. Volkova, Olga V. Tashchyan, Irina V. Kuprina, Yuliia F. Shumskaya

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The global epidemic of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is a major threat to human health. In the clinical picture, along with acute respiratory distress syndrome, liver lesions are also noted. The following mechanisms are currently being considered: direct damaging effects of SARS-CoV-2, immuno-mediated inflammation, hypoxia, drug exposure, and reactivation of pre-existing liver disease. We studied 150 patients with COVID-pneumonia who are under inpatient treatment at the University Clinical Hospital No. 1 of Sechenov First Moscow State Medical University. Of these, the presence of SARS-CoV-2 RNA was confirmed by polymerase chain reaction in 84 (56.0%) patients. In 55 (36.7%) patients, an increase in serum aminotransferases was registered, mainly alanine aminotransferase max. up to 572 U/L and aspartate aminotransferase up to a max. of 232 U/L. The long-term consequences are unknown and require monitoring of these patients.

Keywords: SARS-CoV-2, liver, liver damage

For citation: Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS, Fomin VV, Volkova OS, Tashchyan OV, Kuprina IV, Shumskaya YF. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (4): 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Мнацаканян Марина Генриковна** – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы №1. Тел.: +7(916)714-73-36; e-mail: mnatsakanyanmg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9337-7453

Погромов Александр Павлович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-7426-4055

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3391-0193

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Волкова Ольга Сергеевна – к.м.н., дир. Клинического центра. ORCID: 0000-0002-4568-1298

Ташян Ольга Валерьевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0001-6759-6820

Куприна Ирина Вячеславовна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0002-5854-8082

Шумская Юлия Федоровна – ординатор каф. госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8521-4045

[✉] **Marina G. Mnatsakanyan.** E-mail: mnatsakanyanmg@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9337-7453

Aleksandr P. Pogromov. ORCID: 0000-0002-7426-4055

Aleksei S. Lishuta. ORCID: 0000-0003-3391-0193

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Olga S. Volkova. ORCID: 0000-0002-4568-1298

Olga V. Tashchyan. ORCID: 0000-0001-6759-6820

Irina V. Kuprina. ORCID: 0000-0002-5854-8082

Yuliia F. Shumskaya. ORCID: 0000-0002-8521-4045

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, охватившая весь мир в течение нескольких месяцев, продолжает распространяться. Согласно данным на начало июня 2020 г. в мире зарегистрировано 7 236 054 подтвержденных случая заболевания, в том числе 411 436 летальных случаев. В клинической картине наряду с лихорадкой и симптомами острого респираторного заболевания (заложенность носа, боль в горле, сухой кашель, аносмия, миалгии) отмечаются также поражения сердечно-сосудистой системы, нарушения гемостаза, присутствуют проявления поражения желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, рвота, тошнота, диарея) [1–3] и изменения со стороны печеночных ферментов. Предполагаемый патофизиологический механизм связан с сильным сродством вируса к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4, 5]. АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей (мембраны пневмоцитов 2-го типа, энтероциты, гладкомышечные клетки большинства органов, в том числе поджелудочной железы, гепатоциты и эпителий желчных ходов). В связи с этим нам представляется интересным проанализировать частоту встречаемости синдрома цитолиза у больных COVID-19.

Материалы и методы

Нами обследованы 150 больных с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, находящихся на стационарном лечении в Университетской клинической больнице №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России с 25 апреля 2020 г. по 5 июня 2020 г. Всем больным проведены лабораторные исследования, включающие показатели клинического и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, γ -глутамилтрансфераза – ГГТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, маркеры вирусных гепатитов В и С – HBV и HCV, С-реактивный белок – СРБ). Были выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и назофарингеальный мазок на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты

Из 150 больных мужчин 69 (46,0%), женщин 81 (54,0%). Средний возраст 57 лет. У всех больных на момент госпитализации была подтвержденная двусторонняя полисегментарная пневмония различной степени тяжести по данным МСКТ: КТ-1 – легкая, КТ-2 – средней тяжести, КТ-3 – тяжелая, КТ-4 – критическая. Наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР подтверждено у 84 (56,0%) пациентов.

Из 150 больных у 63 были исследованы маркеры к HBV и HCV, выявлены HCVAb только у двух больных, при этом показатели АЛТ, АСТ у них в течение всего периода госпитализации оставались в пределах нормальных значений. Исследование методом ПЦР-диагностики с целью обнаружения РНК HCV этим двум пациентам не проводилось.

Из всех общепринятых сывороточных биохимических тестов, отражающих печеночный профиль, были изменены уровни АЛТ, АСТ. Все остальные показатели – общий билирубин, ЩФ и ГГТ – оставались в пределах референсных значений.

У 55 (36,7%) больных отмечалось повышение уровня АЛТ (максимально до 572 ед/л) и/или АСТ (максимально до 232 ед/л). В этой группе лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2 по данным ПЦР имели 32 (58,2%) пациента.

У этих больных в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов варьировал от $2,7 \times 10^9/\text{л}$ до $10,2 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное значение лимфоцитов – от $0,3 \times 10^9/\text{л}$ до $2,6 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СРБ варьировал от 0 до 236,8 мг/л, при этом у 52 (94,5%) больных был выше нормы.

Для возможной оценки взаимосвязи выявленного цитолиза и площади поражения легких проанализированы также данные МСКТ. Результаты распределялись следующим образом: КТ-1 диагностировано у 18 (32,7%) больных, КТ-2 – 9 (13,6%), КТ-3 – 20 (36,3%), КТ-4 – 8 (14,5%). Исходя из этих данных мы не получили убедительной взаимосвязи между площадью поражения легких и гиперферментемией, что позволяет косвенно говорить о непосредственном поражении печени вирусом.

Обсуждение

Таким образом, по нашим данным, гиперферментемия наблюдалась у 36,7% больных. В обзорной статье I. Garrido и соавт. [6] обобщены результаты исследований более 50 авторов и показано, что частота повышения АЛТ у больных COVID-19 варьирует от 2,5 до 50,0%, АСТ – от 2,5 до 61,1%, что сопровождается слегка повышенными уровнями общего билирубина. Напротив, повышение уровней ЩФ и ГГТ в большинстве исследований не было зарегистрировано, что совпадает с полученными нами данными об отсутствии повышения уровня общего билирубина, ЩФ и ГГТ.

В систематическом обзоре и метаанализе 35 исследований R. Мао и соавт. [7] показали, что общая распространенность гиперферментемии составила 19,0%, при этом у больных с тяжелым течением COVID-19 отмечались более высокие показатели уровней АЛТ и АСТ.

По-прежнему неясно, вызвано ли повреждение печени непосредственно самим вирусом или отражает тяжелую иммунновоспалительную реакцию организма.

В настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов поражения печени:

1. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2. Предварительное исследование (хотя и не рецензированное) показало, что экспрессия рецептора АПФ2 в холянгиоцитах повышена, что указывает на то, что SARS-CoV-2 может напрямую связываться с АПФ2-позитивными холянгиоцитами и вызывать нарушение функции печени [8]. Аналогичные данные приводят G. Feng и соавт. в своей работе [5]. Экспрессия АПФ2 была выявлена в 2,6% гепатоцитов и 59,7% холянгиоцитов, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может напрямую связываться с АПФ2-позитивными холянгиоцитами для нарушения регуляции функции печени [6].

2. Имуноопосредованное воспаление при тяжелых формах COVID-19, сопровождающееся высоким уровнем СРБ, D-димера, интерлейкина-6, ферритина, также способствует повреждению печени [9]. Повышение печеночных ферментов при таких вирусных инфекциях, как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, парвовирус и аденовирус, отражает активацию иммунной системы и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами. Можно предположить, что аналогичные механизмы

задействованы в повреждении печени при SARS-CoV-2, для которого характерно состояние цитокинового шторма.

3. Гипоксия, связанная с пневмонией, может способствовать повреждению печени или даже перерасти в печеночную недостаточность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [10].

4. Лекарственное поражение печени. Многочисленные лекарственные препараты, прописанные в клинических рекомендациях по лечению больных COVID-19, такие как гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб и др., и не доказавшие свою эффективность, могут быть потенциально гепатотоксичными [9].

Согласно данным J. Fries и соавт., коррекции дозы гидроксихлорохина у больных с печеночной недостаточностью не требуется [11]. Показано, что лопинавир/ритонавир может вызывать кратковременное и бессимптомное повышение печеночных ферментов [12]. У пациентов с коинфекцией HBV и HCV терапия лопинавиром/ритонавиром может привести к их активации. Применение при лечении COVID-19 препарата тоцилизумаб может вызвать реактивацию HBV и таким образом привести к ухудшению функции печени [13]. Нельзя не учитывать вклад в повреждение печени анальгетиков, жаропонижающих, которые используются больными для купирования лихорадки. С. Liu и соавт. [14] в многоцентровом ретроспективном исследовании показали, что у 32 больных с новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести поражение печени с большей вероятностью могло быть вызвано неблагоприятными лекарственными реакциями и системным воспалением у тяжелых пациентов, получающих медикаментозное лечение.

5. Реактивация ранее существовавшего заболевания печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, особенно с аутоиммунными заболеваниями и после трансплантации печени, получающие пожизненную иммуносупрессивную терапию, представляют группу риска инфицирования SARS-CoV-2. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений о случаях COVID-19 при аутоиммунном гепатите. В настоящее время Европейское общество по изучению печени/Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (EASL-ESCMID) не рекомендуют снижать иммуносупрессивную терапию пациентам с аутоиммунным заболеванием печени. Согласно рекомендациям, снижение может быть рассмотрено только в случае тяжелого течения COVID-19 при особых обстоятельствах (например, при лекарственно-индуцированной лимфопении или бактериальной/грибковой суперинфекции) [15].

К группе лиц с повышенным риском инфицирования относят также больных с циррозом печени. Однако убедительных данных об увеличении частоты осложнений у пациентов с COVID-19, включая печеночную энцефалопатию, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и печеночную недостаточность, не получено [16]. В исследовании 111 больных с декомпенсированным циррозом печени в гастроэнтерологическом отделении больницы г. Уханя ни у одного из этих пациентов

не было клинических симптомов, свидетельствующих о SARS-CoV-2-инфекции. Авторы объясняют это защитными мерами, которые были предприняты персоналом больницы по профилактике инфекции при ведении пациентов в амбулаторных и стационарных условиях. Напротив, в пяти других больницах г. Уханя была проанализирована заболеваемость у 101 больного с декомпенсированным циррозом печени. У 17 (17,0%) была диагностирована инфекция SARS-Cov-19 [17].

Интересен тот факт, что, учитывая экспрессию рецептора АПФ2 в холангиоцитах, можно было предположить усугубление холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом или первичным склерозирующим холангитом на фоне инфекции SARS-CoV-2, однако в доступной нам литературе подобных сведений не имеется.

Возможным субстратом выявленных лабораторных признаков поражения печени при морфологическом исследовании могут быть следующие изменения.

О.В. Зайратьянц и соавт. [18] при аутопсии более чем 2 тыс. случаев больных, погибших от COVID-19, показали, что во всех наблюдениях в печени выявлялась жировая дистрофия разной степени выраженности. Характерны были также петехиальные кровоизлияния и, нередко, лимфоидная инфильтрация портальных трактов, сходная с реактивным межлочечным гепатитом. В отдельных случаях были обнаружены обширные некрозы ткани печени.

Морфологическое исследование печени пациента, погибшего от COVID-19 и острого респираторного дистресс-синдрома, показало умеренный микровезикулярный стеатоз и умеренное лобулярное и перипортальное воспаление, указывая на то, что повреждение печени могло быть вызвано либо инфекцией SARS-CoV-2, либо лекарственными препаратами [19]. Y. Zhang и соавт. [20] сообщали о легкой синусоидальной дилатации и минимальной лимфоцитарной инфильтрации, подчеркивая, что эти изменения неспецифичны и могут быть вызваны как инфекцией SARS-CoV-2, так и гипоксемией или лекарственным повреждением печени. При этом они обращают внимание, что ни в одном из образцов ткани печени не были обнаружены внутриклеточные или внутрицитоплазматические вирусные включения.

Заключение

Таким образом, при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у больных поражение печени носит многофакторный характер. Оно является следствием прямого вирусного действия на гепатоциты и холангиоциты, иммуноопосредованного воспаления, гипоксии и действия гепатотоксичных лекарственных препаратов. Пока неизвестно, какой из перечисленных механизмов является ведущим, неясны отдаленные последствия выявленных изменений в печени. Учитывая короткий период существования вируса SARS-CoV-2, окончательные выводы преждевременны, пациенты требуют длительного наблюдения и после выписки из стационара.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

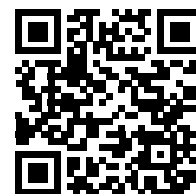
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция
СРБ – С-реактивный белок
ЩФ – щелочная фосфатаза
HBV – вирусный гепатит В
HCV – вирусный гепатит С

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Pan L, Mu M, Ren HG, on behalf of the Wuhan Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
- Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
- Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, et al. COVID-19 and Liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8:18-24.
- Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020 [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. doi: 10.1111/apt.15813
- Mao R, Qiu Y, He Jin-Shen, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- Chai X, Hu L, Zhang Y. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. Published online Feb 4. (preprint). doi: 10.1101/2020.02.03.931766
- Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver International*. 2020;40:1278-81.
- Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-30.
- Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1611-9.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:S90-S97.
- Casado JL, Del Palacio M, Moya J, et al. Safety and pharmacokinetics of lopinavir in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease. *HIV Clin Trials*. 2011;12:235-43.
- Liu C, Jiang ZC, Shao CX, et al. Preliminary Study of the Relationship Between Novel Coronavirus Pneumonia and Liver Function Damage: A Multicenter Study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):107-11. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113.
- Schütte A, Ciesek S, Wedemeyer H, Lange CM. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2019;70:797-9.
- Xiao Y, Pan H, She Q, et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:528-9.
- Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., и др. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2020. [Zairatyants OV, Samsonova MV, Mihaleva LM, et al. Pathological anatomy of the COVID-19. Atlas. Moscow: Departament zdravookhraneniia g. Moskv, 2020 (In Russ.)].
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. Published online Feb 18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020. doi: 10.1111/liv.14455

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2020



OMNIDOCOR.RU

Роль комбинированного пробиотика в терапии лактазной недостаточности

И.Н. Ручкина¹, Н.А. Фадеева^{✉1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность комбинированного пробиотика Бифиформ и фермента лактазы в терапии вторичной лактазной недостаточности (ЛН).

Материалы и методы. Обследованы 79 больных со вторичной ЛН, выделенных из группы пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Возраст больных в среднем достигал $27 \pm 3,5$ года, по гендерному признаку преобладали женщины – 62%. Диагностику ЛН осуществляли в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) с помощью цветового экспресс-теста. Для выявления избыточного бактериального роста (ИБР) в просвете тонкой кишки (ТК) проводился дыхательный водородный тест (ДВТ). Все больные с ЛН разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 54 пациента, получавших комбинированный пробиотик Бифиформ (по 1 капсуле в сутки), во 2-й группе (25) терапия проводилась ферментом лактазой [по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки]. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов, показателям ДВТ и по выявлению гиполактазии в биоптатах СОТК дважды – до и через 2 нед после лечения.

Результаты. В группе больных с ЛН в результате 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% отмечалась положительная клиническая динамика, значения ИБР в ТК снизились с 58 ± 14 до 21 ± 9 ppm ($p \leq 0,05$), полностью восстановилась активность фермента лактазы. У 14,8% пациентов сохранялась ЛН на фоне ИБР в просвете ТК. Во 2-й группе у 84% больных при повторном исследовании биоптатов СОТК сохранялась гиполактазия и ИБР ТК по результатам ДВТ. Восстановление активности фермента лактазы отмечено лишь у 16% больных.

Заключение. У 85,2% больных в результате терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ восстановилась активность фермента лактазы и снизился ИБР в просвете ТК. Заместительная терапия лактазой только у 16% пациентов привела к ремиссии ЛН, тогда как у 84% сохранялись гиполактазия и ИБР в ТК. Патогенетическая терапия ЛН включает назначение комбинированного пробиотика Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение не менее 14 дней. В качестве симптоматической (заместительной) терапии может быть назначен фермент лактаза.

Ключевые слова: лактазная недостаточность, пробиотик, избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки, лактаза

Для цитирования: Ручкина И.Н., Фадеева Н.А. Роль комбинированного пробиотика в терапии лактазной недостаточности. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 431–434. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200808

ORIGINAL ARTICLE

The role of a combined probiotic in the treatment of lactase deficiency

Irina N. Ruchkina¹, Nina A. Fadeeva^{✉1,2}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effectiveness of the combined probiotic Bifiform and the enzyme lactase in the treatment of secondary lactase deficiency (SLD). **Materials and methods.** We examined 79 patients with SLD, isolated from the group of patients with post-infectious irritable bowel syndrome (IBS) with a predominance of diarrhea. The age of patients reached 27 ± 3.5 years, women predominated by gender – 62%. Diagnosis of SLD was carried out in biopsies of the small intestine mucosa using a color rapid test. To diagnose small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) all patients underwent lactulose breath test (LBT) during 2 hours by gas analyzer. All patients with lactase deficiency (LD) were divided into 2 groups: group 1 included 54/79 patients who received the combined probiotic Bifiform (1 capsule per day), group 2 was treated with the enzyme lactase [1 capsule (3450 ME) 3 times a day]. The effectiveness of therapy was evaluated by the dynamics of clinical symptoms, indicators of LBT and the detection of hypolactasia in biopsies of the small intestine mucosa twice, before and 2 weeks after treatment.

Results. In the group of patients with LD, as a result of 14-day therapy with the combined probiotic Bifiform, 85.2% showed positive clinical dynamics, the values of SIBO in the small intestine decreased from 58 ± 14 to 21 ± 9 ppm, $p \leq 0.05$, and the activity of the lactase enzyme was completely restored. In 14.8% of patients, LD was preserved against the background of persistent SIBO. In the second group of 25 patients, 84% of patients did not achieve a positive dynamics of the disease as a result of taking the lactase enzyme, and hypolactasia and changes in the lumen microflora of the small intestine were preserved after repeated examination of small intestine biopsies. Recovery of the activity of the lactase enzyme was observed in a small percentage of patients, which was 16%.

Conclusion. In 85.2% of patients, as a result of therapy with the combined probiotic Bifiform, the activity of the lactase enzyme was restored, due to the suppression of bacterial contamination in the lumen of the small intestine. Replacement therapy with the enzyme lactase only led to

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фадеева Нина Александровна** – к.м.н., ст. науч. сотр. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Тел.: +7(926)484-85-90; e-mail: chuevana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0524-2514

Ручкина Ирина Николаевна – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: ruchkinai@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4571-2883

✉ **Nina A. Fadeeva.** E-mail: chuevana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0524-2514

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883

remission of LN in 14.2%, while in the majority – 85.8% – hypolactasia and SIBO remained. Pathogenetic therapy of LN in the adult population includes the appointment of a combined probiotic Bifiform 1 capsule 3 times a day, a course of at least 14 days. As a symptomatic therapy for LN, replacement therapy with the enzyme lactase can be prescribed.

Keywords: lactase deficiency, probiotics, small intestinal bacterial overgrowth, lactase

For citation: Ruchkina IN, Fadeeva NA. The role of a combined probiotic in the treatment of lactase deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 431–434. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200808

Лактоза (молочный сахар) – основной углевод молока млекопитающих. По своей структуре лактоза – дисахарид, состоящий из моносахаров: глюкозы и галактозы. Гидролиз лактозы осуществляется в просвете тонкой кишки (ТК) ферментом лактазой, расположенной на апикальной части щеточной каймы энтероцитов. При гиполактазии лактоза поступает в толстую кишку, где под воздействием бактериальных ферментов расщепляется с образованием токсичных метаболитов (индола, скатола), газов (метана, водорода, углекислого газа) и нерасщепленных короткоцепочечных жирных кислот. Происходит активация протеолитической микрофлоры в толстой кишке, а в ТК формируется избыточный бактериальный рост (ИБР) – количество микроорганизмов более 10^8 КОЕ/мл. Нарушения состава симбиотной микрофлоры кишечника приводит к развитию лактазной недостаточности (ЛН) уже в молодом возрасте, т.е. появлению диареи, метеоризма и болей в животе после употребления молока.

По этиологии ЛН разделяют на первичную и вторичную. Первичная ЛН – это генетически обусловленное заболевание, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется у новорожденных детей. Первичная ЛН чаще всего встречается среди жителей южных стран (в Азии, Африке – до 90% населения). В европейских странах первичная ЛН встречается реже, так в Финляндии, Франции и странах Центральной Европы ее частота значительно ниже – 15–30% [1–3].

Вторичная ЛН развивается вследствие повреждения слизистой оболочки ТК (СОТК) острыми кишечными инфекциями, паразитарными заболеваниями, при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника, обширных резекциях ТК, в результате терапии цитостатиками, антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и др. У взрослого населения по мере исключения из рациона молочных продуктов происходит физиологическое угасание активности фермента лактазы и формируется вторичная ЛН (ВЛН). В пожилом возрасте ВЛН является проявлением инволютивной мальдигестии. При изучении микробиоты кишечника в ряде работ показано, что формирование ИБР в ТК приводит к нарушению мембранного пищеварения дисахаридаз и развитию ВЛН. По данным разных авторов, ВЛН встречается в среднем в 30–40% случаев среди взрослого населения [4–6].

Среди взрослого населения ВЛН, как правило, протекает под маской нарушений, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и назначение стандартной терапии функционального заболевания кишечника не приводит к положительной динамике. Ведение больных с ВЛН традиционно ограничивается элиминационной диетой с исключением молочных продуктов и назначением заместительной терапии ферментом лактазой. Исключение молочных продуктов неизбежно сопровождается ростом доли хлебобулочных и макаронных изделий в рационе питания. Несбалансированное питание с избыточным включением углеводов приводит к нарушению обмена веществ. Молочные продукты являются источником кальция. Недостаток кальция в рационе способствует раннему развитию остеопороза или его прогрессированию. Лактоза обладает пребиотическим действием и регулирует содержание лактобактерий,

бифидобактерий и кишечной палочки в просвете кишечника. Нарушение мембранного пищеварения молочных продуктов сопровождается активностью протеолитической микрофлоры, стойким дисбактериозом ТК и толстой кишки и приводит к развитию гиповитаминозов. У пациентов снижается работоспособность, ухудшается общее самочувствие и формируется синдром хронической усталости.

До настоящего времени у практикующих врачей отсутствуют единые представления о возможности терапии ВЛН среди взрослого населения.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированного пробиотика Бифиформ и фермента лактазы в терапии ВЛН.

Материалы и методы

Обследованы 79 больных с ВЛН, выделенных из группы пациентов с постинфекционным СРК с преобладанием диареи. Возраст больных в среднем достигал $27 \pm 3,5$ года, преобладали женщины (51/79). Клиническая картина ВЛН характеризовалась метеоризмом в сочетании с неоформленным стулом до 4 ± 1 в сутки. Болевой синдром возникал на высоте вздутия живота. Ухудшение самочувствия после включения в рацион молока отмечали лишь 24/79 больных. Диагностика ЛН осуществлялась в биоптатах СОТК с помощью цветового экспресс-теста, позволяющего определить степень тяжести гиполактазии.

Для исключения воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, клостридиальной инфекции, микроскопического колита назначались стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Всем больным выполняли дыхательный водородный тест (ДВТ) с лактулозой на газовом анализаторе для диагностики ИБР в просвете ТК.

В зависимости от назначения лекарственных препаратов больные с ВЛН разделены на 2 группы.

В 1-ю группу включены 54/79 пациентов, среди которых у 35/54 выявлена ЛН средней степени тяжести и у 19/54 – тяжелая степень. Терапия проводилась комбинированным пробиотиком Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Препарат выпускается в кишечнорастворимых капсулах, защищающих пробиотические штаммы от воздействия соляной кислоты, желчи и обеспечивающих их максимальное поступление в просвет кишечника в высокой концентрации. Препарат не требует особых условий хранения, не содержит лактозы. Бифиформ отвечает всем требованиям, предъявляемым современным комбинированным пробиотикам: в каждой капсуле содержится *Bifidobacterium longum* BB-46 не менее 10^8 КОЕ, *Enterococcus faecium* ENCfa-68 не менее 10^7 КОЕ.

Вторую группу составили 25/79 больных, среди которых у 20/25 выявлена ЛН средней степени, а у 5/25 пациентов – тяжелой степени тяжести. Лечение ЛН осуществлялось с помощью заместительной терапии ферментом лактазой в дозе по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки. Длительность лечения составила 14 дней.

Эффективность терапии в обеих группах оценивалась по динамике клинических симптомов с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, показателям ДВТ и результатам

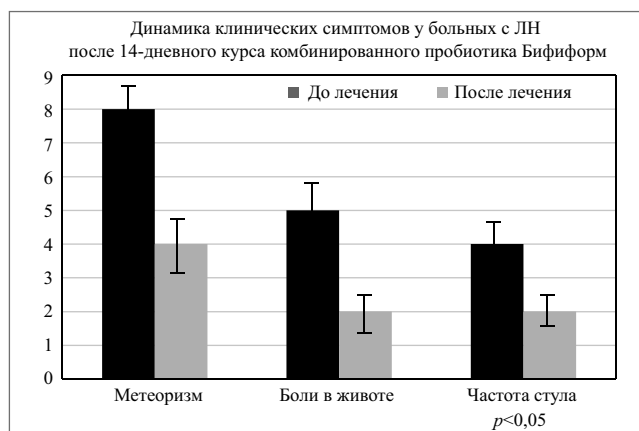


Рис. 1. Динамика клинических симптомов у больных с ЛН на фоне постинфекционного СРК после 14-дневного курса комбинированного пробиотика.

цветового экспресс-теста в биоптатах ТК. Данные исследования проводились дважды – до и после курса лечения. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 15.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных с ВЛН на фоне терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ к концу 1-й недели частота стула уменьшалась с 4 ± 1 до 2 ± 1 раз в сутки ($p \leq 0,05$). К концу 2-й недели показатель метеоризма снижался с 8 ± 1 до $4 \pm 0,5$ балла ($p \leq 0,05$). В результате уменьшения вздутия живота купировались болевой синдром (с $5 \pm 1,5$ до 2 ± 1 балл; $p \leq 0,05$), **рис. 1**. Отмечалась положительная динамика в показателях ДВТ, значения ИБР в просвете ТК снизились с 58 ± 14 до 21 ± 9 ppm ($p \leq 0,05$), **рис. 2**. По окончании приема курса комбинированного пробиотика Бифиформ при повторном исследовании биоптатов СОТК из 54 больных с ЛН у 46/54 – полностью восстановилась активность фермента лактазы, а у 8/54 сохранялась ЛН (из них у 2/8 – средней степени, а у 6/8 – тяжелой степени тяжести). У больных с сохраняющейся ЛН повторно определялся ИБР в просвете ТК. Таким образом, 14-дневная терапия комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% больных привела к полному восстановлению активности лактазы и купированию клинических проявлений ВЛН.

Во 2-й группе из 25 у 21/25 больных на фоне приема фермента лактазы сохранялся неоформленный стул до 3 ± 1 раза в сутки, метеоризм уменьшился незначительно с 8 ± 1 до 6 ± 1 балл ($p > 0,05$). В результате вздутия живота сохранялся болевой синдром до 4 ± 1 балл. При повторном исследовании биоптатов ТК у 21/25 повторно выявлена гиполактазия: у 16 пациентов – средней степени тяжести, а у 5 – тяжелой степени. Показатель ИБР в просвете ТК снизился незначительно – с 58 ± 14 до 41 ± 5 ppm ($p > 0,05$). У 4/25 больных достигнута ремиссия ВЛН, восстановилась активность ферментов в биоптатах СОТК и нормализовались показатели ИБР в просвете ТК 21 ± 1 ppm, при норме 20 ppm ($p \leq 0,05$). В результате терапии ферментом лактазой лишь у 16% больных достигнута ремиссия ВЛН, тогда как у большинства – 84% гиполактазия сохранялась на прежнем уровне по результатам цветового экспресс-теста.

По данным проведенного исследования, клиническими проявлениями ВЛН являются упорный метеоризм

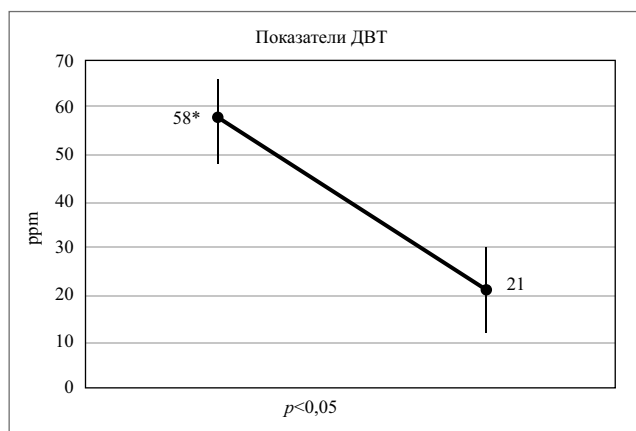


Рис. 2. Показатели ДВТ на фоне 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ в 1-й группе пациентов с ЛН.

*Значимость снижения показателя под влиянием Бифиформа.

и неустойчивый стул. В отличие от СРК при ЛН болевой синдром менее выражен и возникает только при метеоризме. При тяжелой степени ЛН характерно ухудшение состояния больных после включения в рацион молочных продуктов, тогда как при средней степени гиполактазии данной закономерности нет. У всех больных с ВЛН выявлен ИБР в просвете ТК. В результате 14-дневного курса терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% пациентов полностью восстановилась активность фермента лактазы, купировались клинические проявления заболевания в результате подавления бактериального роста в просвете ТК. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых подчеркивалась роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе ВЛН среди взрослого населения [2, 6].

В группе больных, получавших лечение ферментом лактазой, при повторном обследовании эффективность терапии отмечена на уровне 16%. У большинства больных (84%) сохранялись клинические проявления заболевания, гиполактазия в биоптатах ТК и ИБР условно-патогенной микрофлоры в просвете ТК.

Заключение

В патогенезе ВЛН ведущую роль играет ИБР в просвете ТК. Активация условно-патогенной микрофлоры приводит к повреждению энтероцитов, нарушаются их дифференцировка и ферментативная активность. Данные изменения являются условиями развития гиполактазии. Комбинированный пробиотик Бифиформ оказывает антагонистическое действие в отношении условно-патогенной микрофлоры, приводит к подавлению бактериальной контаминации в просвете ТК и обеспечивает рост облигатной микрофлоры. Патогенетическая терапия ЛН среди взрослого населения включает в себя назначение комбинированного пробиотика Бифиформ по схеме: по 1 капсуле 3 раза в сутки, курсом не менее 14 дней. В качестве симптоматической терапии при ЛН может быть назначена заместительная терапия ферментом лактазой по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

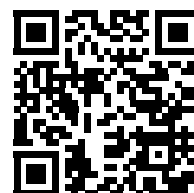
ВЛН – вторичная лактазная недостаточность
ДВТ – дыхательный водородный тест
ИБР – избыточный бактериальный рост
ЛН – лактазная недостаточность

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – тонкая кишка
ppm (part per million) – миллионная доля

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции из развития. *Генетика*. 2004;40(11):1445-56 [Irina TS, Romanova YuM, Ginzburg AL. Biofilms as a way of existence of bacteria in the environment and host organism: phenomenon, genetic control and regulation systems from development. *Genetika*. 2004;40(11):1445-56 (In Russ.)].
2. Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. *Лечащий врач*. 2018;2:41 [Belmer SV. Lactase deficiency: origin and ways of correction. *Lechashchii vrach*. 2018;2:41 (In Russ.)].
3. Leonardi M, Gerbault P, Thomas MG, Burger J. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *Int Dairy J*. 2012;22:88-97. doi: 10.1016/j.idairyj.2011.10.010
4. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
5. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(5):23. doi: 10.1007/s11894-017-0558-9
6. Щербakov П.Л., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., и др. Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии (Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;5:91-8 [Shcherbakov PL, Parfenov AI, Ruchkina IN, et al. Lactase deficiency in patients with post-infectious irritable bowel syndrome and the role of intestinal microflora in its development (Results of a randomized double-blind controlled trial). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012;5:91-8 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19)

А.У. Сабитов¹, П.В. Сорокин², С.Ю. Дашутина³

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ООО «Азол фарма», Екатеринбург, Россия;

³МАУ «Городская клиническая больница №14», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Риамиловир в качестве средства экстренной медикаментозной профилактики в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. В исследование включены 113 человек в возрасте 18 лет и старше, имевших контакты 1-го уровня с больными новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ранее не болевших, при наличии отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2.

Результаты. Установлена высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Риамиловир на протяжении 20 дней приема профилактической дозы 1 капсула (250 мг) в день в очагах COVID-19.

Заключение. Эффективность и безопасность профилактического приема препарата Риамиловир позволяют рекомендовать его для экстренной медикаментозной профилактики у контактных лиц в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, Риамиловир, очаги

Для цитирования: Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751

ORIGINAL ARTICLE

Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19)

Alebay U. Sabitov¹, Pavel V. Sorokin², Svetlana Yu. Dashutina³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²"Azol pharma" LLC, Yekaterinburg, Russia;

³City Clinical Hospital №14, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. The assessment of the effectiveness, safety and tolerance of the drug Riamilovir for emergency drug prevention in the foci of a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. The trial included 113 persons aged 18 years and older who had level 1 contacts with patients with a new coronavirus infection (COVID-19), who had not previously been ill, with negative PCR results for COVID-19.

Results. The high effectiveness, safety and good tolerance of the preventive use of the drug Riamilovir for the period of 20 days of taking a prophylactic dose of 1 capsule (250 mg) per day in the foci of COVID-19 has been established.

Conclusion. The effectiveness and safety of the preventive use of the drug Riamilovir allow to recommend it for emergency drug prophylaxis in contact persons in the foci of a new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: COVID-19, novel coronavirus disease, Riamilovir, foci

For citation: Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SY. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751

Введение

Пандемия вируса SARS-CoV-2 стала причиной смерти более чем 2,7 млн человек, по состоянию на 25 марта в мире выявлено более 571 тыс. новых случаев заражений коронавирусом, а общее число подтвержденных случаев превысило 124,7 млн человек [1].

Широкое распространение коронавирусной инфекции ставит перед практическим здравоохранением задачу поиска эффективных методов борьбы с вирусом SARS-CoV-2, не

допустив появления все более опасных штаммов данного вируса. Несмотря на накопленный опыт терапии коронавирусной инфекции, в настоящее время не разработано какого-либо одного высокоэффективного лекарства в борьбе с COVID-19. Однако следует обратить внимание на представителей класса нуклеозидных аналогов, обладающих механизмом действия, связанным с ингибированием репликации вирусных частиц, – препараты Фавипиравир, Ремдесивир, Риамиловир. В частности, Риамиловир в целом ряде исследований показал эффективность в лечении различных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сабитов Алебай Усманович – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ. Тел.: +7(343)214-86-69; e-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол Фарма». ORCID: 0000-0002-1477-8521

Дашутина Светлана Юрьевна – к.м.н., зам. рук. по амбулаторно-поликлинической службе МАУ ГКБ №14. ORCID: 0000-0002-0323-0501

[✉]Alebay U. Sabitov. E-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Pavel V. Sorokin. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Svetlana Yu. Dashutina. ORCID: 0000-0002-0323-0501

РНК-вирусных инфекций, таких как грипп [2, 3] и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [4–6].

Важно отметить, что данный препарат уже имеет опыт применения на базе российских и зарубежных ковидных госпиталей в качестве этиотропного средства при терапии коронавирусной инфекции как в составе комбинированных схем лечения, так и монотерапии [7–9].

Для купирования распространения инфекции необходимо использовать методы, направленные не только на скорейшее выздоровление заболевших, но и на профилактические меры. Так, временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [10] определены три группы мероприятий для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- специфическая профилактика у взрослых (вакцинация);
- неспецифическая профилактика (комплекс мероприятий, направленных на предотвращение распространения инфекции: диагностика и активное выявление инфицированных, соблюдение режима самоизоляции, соблюдение дистанции, использование мер социального разобщения, переход на удаленный режим работы, перевод на дистанционное обучение образовательных организаций, соблюдение правил личной гигиены и др.);
- медикаментозная профилактика.

В качестве медикаментозной профилактики COVID-19 возможно назначение интраназальных форм интерферона α (у беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$) и/или умифеновира. Однако, учитывая сложность обеспечения специфической (необходимость широкого охвата вакцинацией, противопоказания, длительность формирования иммунного ответа) и неспецифической профилактики (трудность повсеместной организации и обеспечения контроля), представляется целесообразным расширить арсенал средств лекарственной профилактики новой коронавирусной инфекции.

В Российской Федерации с началом распространения новой коронавирусной инфекции действует Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». Благодаря указанному Постановлению Правительства России существенно облегчены и ускорены процедуры проведения исследований эффективности и безопасности лекарственных средств в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В рамках указанного Постановления Правительства РФ №441 проведено открытое исследование по оценке безопасности и эффективности препарата Риамилловир (торговое наименование Триазавирин®) для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в семейных и производственных очагах на базе МАУ «Городская клиническая больница №14» в г. Екатеринбурге, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы и методы

В исследование включены 113 человек в возрасте 18 лет и старше, имевшие контакты 1-го уровня (семейные, производственные) с больными новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ранее не болевшие, при наличии отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Использована следующая схема профилактики: 1 капсула (250 мг) Риамилловира в сутки на протяжении 20 дней.

Взятие мазков из носо- и ротоглотки для ПЦР на SARS-CoV-2 проводилось на 7, 14 и 21-е сутки включения в исследование. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рутинное ЭКГ-обследование проводились до начала лечения (на старте) и на 20-й день применения препарата.

В качестве критериев включения использовались следующие:

- возраст от 18 лет до 64 лет обоего пола;
- отсутствие беременности;
- подписание информированного согласия.

Критерии не включения:

- беременность;
- указание на аллергические реакции на препарат Риамилловир в анамнезе;
- участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес;
- применение других противовирусных препаратов (кроме препарата Риамилловир), иммуномодуляторов/иммуностимуляторов, иммуноглобулинов, иммунодепрессантов, препаратов, при назначении которых ранее отмечались аллергические реакции.

Эффективность оценивалась по следующим критериям:

- доля лиц с положительным результатом теста методом ПЦР (ПЦР-тест) на 7, 14, 20-й день;
- доля лиц с возникновением клиники COVID-19;
- доля лиц с нежелательными реакциями на препарат Риамилловир.

Уровень безопасности оценивался по характеру и длительности нежелательных явлений (с этой целью все контактные лица вели дневники самооценки в течение 20 дней), а также доле лиц с отклонениями в лабораторных показателях и ЭКГ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Исследование проведено на основе решения независимого локального этического комитета при ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России №5 от 26 июня 2020 г., решения независимого локального этического комитета при МАУ ГКБ №14 (протокол заседания ЛЭК №115тр от 14.08.2020), протокол научного исследования версия №1 от 22.06.2020.

Результаты и обсуждение

Препарат Риамилловир (капсулы 250 мг) с целью профилактики использован в 75 семейных и 6 производственных очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Число контактных лиц, исключая детей, в семейных очагах составило 79 человек, а в производственных (медицинские работники подразделений ГКБ №14, оказывающих медицинскую помощь больным COVID-19) – 34 человека. В связи с тем, что больные COVID-19 в семейных очагах получали лечение в амбулаторных условиях, контакт с больным у остальных

Таблица 1. Жалобы среди контактных лиц, отмеченные в период наблюдения

Характер жалоб	Число обследуемых, абс.	Удельный вес, %
<i>Местный</i>		
Заложенность носа	10	8,85±2,85
Боль в горле	5	4,42±2,06
Сухой кашель	2	1,77±1,31
<i>Общий</i>		
Сонливость	13	11,50±3,21
Головная боль	8	7,07±2,57
Повышенная утомляемость	7	6,19±2,42
Боли в животе	6	5,31±2,25
Раздражительность	3	2,65±1,61
Ощущения онемения, чувство покалывания, ползания мурашек	2	1,77±1,31
Повышенное потоотделение	2	1,77±1,31
Отсутствие аппетита	1	0,89±0,63
Повышение температуры	1	0,89±0,63
Диарея	1	0,89±0,63
Суставная боль	1	0,89±0,63
Тошнота	1	0,89±0,63

Таблица 2. Показатели общего анализа крови до начала и на 20-й день применения (M±m)

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
Гемоглобин, г/л	До начала применения	141,84±1,55
	На 20-й день	141,54±1,49
Эритроциты (10 ¹²)	До начала применения	4,79±0,04
	На 20-й день	4,74±0,04
Лейкоциты (10 ⁹)	До начала применения	6,75±0,17
	На 20-й день	6,66±0,15
Тромбоциты (10 ⁹)	До начала применения	277,79±6,14
	На 20-й день	278,59±5,95
Эозинофилы, %	До начала применения	3,17±0,19
	На 20-й день	3,31±0,19
Базофилы, %	До начала применения	0,84±0,15
	На 20-й день	0,77±0,03
Лимфоциты, %	До начала применения	34,04±0,78
	На 20-й день	32,04±0,74
Нейтрофилы, %	До начала применения	52,404±0,87
	На 20-й день	53,648±1,02
Моноциты, %	До начала применения	9,12±0,30
	На 20-й день	8,37±0,36
СОЭ, мм	До начала применения	9,92±0,69
	На 20-й день	10,52±0,71

членов семьи был постоянным на протяжении всего заболевания. Общее число контактных лиц, принимавших препарат Риамилон с профилактической целью, составило 113 человек, из них различную коморбидную патологию имели 24 человека.

На фоне профилактического приема препарата Риамилон в течение первых 7 дней COVID-19 заболели 3 человека из

семейных очагов. Это была легкая форма болезни в виде ОРВИ с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV-2. Состояние здоровья заболевших не потребовало госпитализации, и все 3 человека прошли лечение амбулаторно. Заболевание протекало в легкой форме и проявлялось только такими слабовыраженными симптомами, как заложенность носа и сонливость.

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови до начала и на 20-й день применения (M±m)

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
Общий белок, г/л	До начала применения	75,10±0,39
	На 20-й день	74,06±0,36
Глюкоза, ммоль/л	До начала применения	5,51±0,18
	На 20-й день	5,49±0,19
Общий билирубин, мкмоль/л	До начала применения	10,76±0,96
	На 20-й день	12,08±1,73
АЛТ, Ед/л	До начала применения	24,01±3,56
	На 20-й день	20,83±0,94
АСТ, Ед/л	До начала применения	25,31±2,34
	На 20-й день	21,66±0,72
Мочевина, ммоль/л	До начала применения	4,38±0,11
	На 20-й день	4,46±0,11
Креатинин, мкмоль/л	До начала применения	70,63±1,11
	На 20-й день	84,31±9,27

Таблица 4. Показатели общего анализа мочи до начала и на 20-й день применения

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
рН	На старте	5,80±0,05
	На 20-й день	5,75±0,04
Удельный вес	На старте	1016,87±0,59
	На 20-й день	1017,40±0,58

В последующие дни наблюдения лиц с развернувшейся клинической картиной COVID-19 или с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 выявлено не было. Таким образом, эффективность профилактического приема препарата Риамилловир у контактных лиц в очагах инфекции составила 97,35±0,93%.

Основные жалобы, предъявляемые контактными лицами во время наблюдения, представлены в **табл. 1**.

Указанные жалобы носили слабовыраженный характер и не влияли на повседневную деятельность. Основное количество жалоб выявлено на 2-й день наблюдения, а к 5-му дню наблюдений практически полностью исчезало.

В показателях общего анализа крови статистически значимых различий между параметрами, имевшимися до начала и полученными на 20-й день применения препарата, не наблюдалось ($p>0,05$). Отдельные показатели приведены в **табл. 2**.

Показатели биохимического анализа крови, взятой до начала исследования и на 20-й день применения Риамилловира, приведены в **табл. 3**. Из представленных данных видно, что уровень глюкозы крови, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), мочевины, креатинина статистически не различались ($p>0,05$).

По результатам оценки общего анализа мочи статистически значимых различий в изменениях также не наблюдалось ($p>0,05$). Отдельные показатели приведены в **табл. 4**.

В показателях электрокардиограмм, снятых у обследуемых лиц до начала и на 20-й день применения препарата Риамилловир, статистически значимых отличий выявлено не было ($p=0,443$).

Таким образом, на протяжении всего периода наблюдения за контактными лицами, принимавшими препарат Риамилловир с профилактической целью, не выявлено лиц с нежелательными реакциями на применение препарата, имевших клинические проявления или лабораторные отклонения. Переносимость применения препарата Риамилловир в течение 20 дней отмечена как хорошая.

Заключение

Исследование профилактической эффективности новых противовирусных препаратов и расширение арсенала медикаментозных средств для экстренной профилактики, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, имеют огромное значение. В результате проведенного исследования эффективности и безопасности профилактического применения препарата Риамилловир (Триазавирин®) в рамках Постановления Правительства России №441 установлены:

- высокая эффективность (на уровне 97,35%) профилактического приема препарата Риамилловир контактными лицами в очагах инфекции по схеме: 1 капсула (250 мг) в день;
- безопасность применения и хорошая переносимость препарата Риамилловир при использовании в течение 20 дней.

В процессе исследования не выявлено значимых нежелательных явлений и побочных реакций на фоне применения препарата Риамилловир (Триазавирин®) в течение 20 дней, в том числе у лиц с коморбидной патологией.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование препарата Риамиловир в качестве средства медикаментозной профилактики как для врачебного персонала, так и лиц, контактирующих с больными новой коронавирусной инфекцией.

Результаты проведенного исследования поданы в установленном порядке в Минздрав России для рассмотрения

вопроса о включении препарата Риамиловир во временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭКГ – электрокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Available at: [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\)](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19)). Accessed: 25.03.2021.
- Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):40-7 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):40-7 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
- Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журн. инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(3):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
- Веревищев В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(7-8):47-50 [Verevshchikov VK, Shemyakina EK, Sabitov AU, Batskalevich NA. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(7-8):47-50 (In Russ.)].
- Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиюнов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of ARVI with a domestic antiviral drug. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
- Лиюнов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2020;92(12):160-4 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427
- Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(7-8):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
- Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial. *Engineering* (Beijing, China). 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
- Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):16-21 [Kasyanenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(11-12):16-21 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10, 08.02.2021. Режим доступа: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Ссылка активна на 25.03.2021 [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Accessed: 25.03.2021 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT

А.О. Конради¹, Н.Э. Звартау^{2,3}, И.Е. Чазова², Ю.В. Жернакова², А.Е. Schutte^{3,4}, М.Р. Schlaich⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия;

³Школа здоровья населения Университета Нового Южного Уэльса; Институт глобального здоровья Джорджа, Сидней, Австралия;

⁴Ассоциация исследователей гипертензии Африки; Подразделение Совета медицинских исследований по гипертензии и сердечно-сосудистым заболеваниям Северо-Западного университета, Почеструм, Южная Африка;

⁵Центр гипертензии Добни, Школа медицины Королевского госпиталя города Перта/Учреждение медицинских исследований, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

Аннотация

Анализ рутинной клинической практики ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) представляет один из важных инструментов поиска дополнительных путей снижения ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Цель. Сравнение терапевтической тактики при лечении АГ и особенностей клинического использования селективных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР) в Российской Федерации по сравнению с другими странами-участниками международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension).

Материалы и методы. Поперечное онлайн-исследование (опрос) среди врачей разных специальностей проводилось с 18 января по 1 июля 2019 г. в 7 странах с высокой частотой назначения АИР, в том числе в РФ.

Результаты. Отклик по заполнению опросника в РФ получен от 125 (4,5%) специалистов, преимущественно врачей общей практики (54,0%) и кардиологов (42,0%), и был несколько ниже, чем в других странах (6,8%), включивших специалистов разного профиля. В РФ преобладало использование в рутинной практике национальных рекомендаций (83,0%), в других странах – американских (66,0%). Учет традиционных факторов риска АГ при инициации терапии отмечен большинством специалистов, ночного апноэ – каждым вторым. Осведомленность, частота назначения и акцент на использование АИР в РФ был выше. Основные отмеченные преимущества АИР (моксонидина): эффективность, в том числе при резистентной АГ, и метаболические эффекты (в РФ). Большинство участников предпочитали назначение АИР в качестве терапии 3-й линии (65,0% в РФ и 60,0% в других странах), в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (в РФ, 55,0%) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (в других странах, 54,0%). По сравнению с участниками из других стран российские специалисты чаще назначали АИР в качестве препаратов 1-й (15,0% против 5,0%) и 2-й линии (48,0% против 21,0%).

Заключение. Российские специалисты более осведомлены об АИР, чаще и раньше назначали данный класс препаратов для лечения АГ, предпочитая их комбинацию с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, по сравнению с респондентами из других стран. Антигипертензивная эффективность и метаболические эффекты отмечены как основные преимущества терапии АИР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поперечное исследование, опрос врачей, антигипертензивная терапия, имидазолиновые рецепторы, моксонидин

Для цитирования: Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Schutte А.Е., Schlaich М.Р. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 440–448. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200818

ORIGINAL ARTICLE

Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis

Alexandra O. Konradi¹, Nadezhda E. Zvartau^{2,3}, Irina E. Chazova², Juliya V. Zhernakova², Aletta E. Schutte^{3,4}, Markus P. Schlaich⁵

Информация об авторах / Information about the authors

²Звартау Надежда Эдвиновна – к.м.н., зам. ген. дир. по работе с регионами, нач. управления по реализации федеральных проектов, доц. каф. внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Тел.: +7(812)703-37-56; e-mail: zvartau@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Конради Александра Олеговна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по науч. работе, рук. научно-исследовательского отд. артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-8169-7812

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., проф., ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-7895-9068

²Nadezhda E. Zvartau. E-mail: zvartau@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Alexandra O. Konradi. ORCID: 0000-0001-8169-7812

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Juliya V. Zhernakova. ORCID: 0000-0001-7895-9068

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³School of Population Health, University of New South Wales; The George Institute for Globally Health, Sydney, Australia;

⁴Hypertension in Africa Research Team; MRC Unit for Hypertension and Cardiovascular Disease, North-West University, Potchefstroom, South Africa;

⁵Dobney Hypertension Centre, School of Medicine – Royal Perth Hospital Unit/Medical Research Foundation, University of Western Australia, Perth, Western Australia

Abstract

Analysis of routine clinical practice of hypertensive patient management represents one of the important tools in the search for further ways to minimize hypertension-associated cardiovascular and renal adverse outcomes.

Aim. To compare the strategies for hypertension management and features of clinical use of I₁-imidazoline receptor (I₁-IR) agonists in the Russian Federation and other countries where the STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension) study was conducted.

Materials and methods. It was a cross-sectional online study involving physicians of various specializations. The study was conducted from January 18 to July 1, 2019, in seven countries with a high rate of I₁-IR agonist prescription, including Russia.

Results. A total of 125 (4.5%) responders filled out the survey in the Russian Federation, which was somewhat lower than in other countries (6.8%). The participants were mostly general practitioners (54.0%) and cardiologists (42.0%), while in other countries greater diversity was seen. Most Russian physicians (83.0%) seemed to rely on national clinical guidelines in their routine practice, while in other countries the US guidelines were more popular (66.0%). The majority of responders stated that they took into account the traditional risk factors of hypertension when initiating the therapy; every second responder noted if sleep apnea was present. Awareness of I₁-IR agonists, their prescription rate and their preference were higher in Russia. The main reported benefits of I₁-IR agonists were their efficacy, including in resistant hypertension, and their metabolic effects (in Russia). Most participants preferred I₁-IR agonists as third-line therapy (65.0% in Russia vs 60.0% in other countries) and in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blockers (ARB) (55.0% in Russia vs 54.0% in other countries). Compared to responders from other countries, Russian physicians prescribe I₁-IR agonists as first-line (15.0% vs 5.0%) and second-line (48.0% vs 21.0%) therapy more often.

Conclusion. Russian physicians were the most aware of I₁-IR agonists and tended to prescribe drugs of this class for hypertension management more often, and I₁-IR agonist combination with ACEi was preferable compared to physician responders from other countries. Antihypertensive efficacy and metabolic effects were reported as the major benefits of I₁-IR agonist therapy.

Keywords: arterial hypertension, cross-sectional study, survey, antihypertensive agents, imidazoline receptors, moxonidine

For citation: Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, Zhernakova JuV, Schutte AE, Schlaich MP. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 440–448. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200818

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 44–51% взрослого населения Российской Федерации [1–3], по-прежнему оставаясь наиболее распространенным и значимым, но при этом модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска [4, 5]. Последние годы ознаменовались очевидными успехами в понимании патофизиологии и определении современных принципов лечения АГ. Согласно действующим рекомендациям, основанным на результатах клинических исследований с жесткими конечными точками, пациентам с АГ следует назначать комбинацию (предпочтительно фиксированную) блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с дигидропиридиновым блокатором кальци-

евых каналов – БКК (ДГП-БКК) и диуретиком [6, 7]. Это позволяет повысить вероятность достижения целевого уровня артериального давления (АД), снизить риск нежелательных явлений и увеличить приверженность терапии [8]. Тем не менее данные крупных эпидемиологических исследований в РФ и мире свидетельствуют, что уровень АД превышает рекомендуемые целевые значения более чем у 1/2 пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию [1, 2, 9], что подчеркивает необходимость поиска дополнительных путей и стратегических решений для снижения неблагоприятного социально-экономического бремени АГ.

Причины неконтролируемой АГ сложные и многофакторные. Важную роль играют имеющиеся организационные барьеры при попытках трансляции принципов

Schutte Aletta Elisabeth – проф., гл. рук. по кардиологии, сердечно-сосудистой и метаболической медицины Школы здоровья населения Университета Нового Южного Уэльса; Институт глобального здоровья Джорджа; Ассоциация исследователей гипертензии Африки; Подразделение Совета медицинских исследований по гипертензии и сердечно-сосудистым заболеваниям Северо-Западного университета. ORCID: 0000-0001-9217-4937

Schlaich Markus P. – проф. Центра гипертензии Добни, Школа медицины Королевского госпиталя города Перта/Учреждение медицинских исследований, Университет Западной Австралии; нефролог, спец. по артериальной гипертензии; дир. регионального Южно-Тихоокеанского офиса Всемирной лиги борьбы с гипертензией (WHL), председатель отд. корпоративных связей Международного общества артериальной гипертензии (ISH), президент Совета по изучению высокого артериального давления Австралии (HBPRA), ст. науч. сотр. Национального совета по здоровью и медицинским исследованиям (NHMRC), член Американского общества кардиологов (FAHA), член Европейского общества кардиологов (FESC). ORCID: 0000-0002-1765-0195

Aletta E. Schutte. ORCID: 0000-0001-9217-4937

Markus P. Schlaich. ORCID: 0000-0002-1765-0195

доказательной медицины в реальную клиническую практику, низкая приверженность пациентов, терапевтическая инертность или недостаточность знаний врачей. Действительно, несмотря на наличие четких алгоритмов лечения АГ [6, 7], выбор индивидуальной стратегии лечения каждого конкретного пациента может быть сложным вопросом для практикующего врача, поскольку требует комплексной оценки степени повышения АД, факторов риска и поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и некардиальных сопутствующих заболеваний, а также знания преимуществ и ограничений того или иного класса антигипертензивных препаратов. Среди патофизиологических факторов, опосредующих развитие и поддержание АГ, существенная роль принадлежит высокому тону симпатической нервной системы (СНС), запускающему порочный круг целого ряда патологических изменений – активацию РААС, метаболические нарушения, воспаление, гиперкоагуляцию и каскад опосредованных периферических эффектов [10]. Возможности подавления избыточной активности СНС при АГ активно изучаются с помощью современных электрофизиологических методов нейромодуляции, имплантации специальных устройств, ренальной денервации [11], нефармакологических вмешательств и лекарственной терапии [12].

Среди лекарственных препаратов наиболее выраженный подавляющий эффект на активность СНС демонстрируют препараты центрального действия [12]. Селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР), расположенных в ростральном отделе ствола мозга, эффективно снижают АД, а за счет низкой тропности к α -адренорецепторам обладают более благоприятным профилем безопасности, по сравнению с симпатолитиками старого поколения (клонидином, гуанфацином), практически не вызывая сухости во рту и седативного эффекта. АИР рекомендуются для использования у пациентов с АГ с метаболическим синдромом (МС) или ожирением в комбинации с другими препаратами [6]. Метаболические эффекты являются важным преимуществом терапии АИР. Одним из представителей данного класса, рекомендованным национальными руководствами по лечению АГ и широко используемым в отечественной кардиологической практике, является моксонидин (оригинальное название – Физиотенз). Показано, что терапия моксонидином наряду со снижением АД также ассоциирована с увеличением чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного профиля, эндотелиальной функции, снижением массы тела, что может дополнительно опосредовать органопротективные свойства препарата при лечении АГ [13–25]. В то же время за счет патофизиологически обоснованного воздействия на ассоциированные с активацией центральной СНС контррегуляторные механизмы повышения АД, наблюдающиеся, в частности, при назначении БКК и диуретиков, добавление АИР к другим классам антигипертензивных лекарственных средств может быть ассоциировано с лучшим профилем эффективности и безопасности терапии.

Для оценки терапевтической тактики при лечении АГ, определения особенностей клинического использования АИР и направлений для дальнейших научных и клинических исследований в странах с высокой частотой назначения АИР в ноябре 2018 г. было инициировано международное исследование STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists

Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension). Основные результаты исследования опубликованы ранее [26].

Цель исследования – сопоставление результатов российской части исследования с другими странами-участниками для определения особенностей, обоснования и практических аспектов использования АИР в РФ.

Материалы и методы

Поперечное исследование проводилось с 18 января по 1 июля 2019 г. в 7 странах с высокой частотой назначения АИР (Индия, Иордания, Королевство Саудовская Аравия, Ливан, РФ, Южно-Африканская Республика, Объединенные Арабские Эмираты). Специально разработанный группой экспертов анонимный опросник для оценки особенностей лечения АГ с акцентом на практику назначения АИР разослали врачам разных специальностей по электронной почте. Опросник состоял из двух модулей и был рассчитан на общее время заполнения 10 мин. Первый модуль включал информацию о специальности и стаже врача, тактике лечения АГ, знаниях о классе АИР и предпочтениях при их использовании. Для получения информации о подходах к назначению антигипертензивной терапии в конкретной ситуации разработан второй модуль, представлявший собой 5 различных клинических сценариев при АГ. В обоих модулях представлены вопросы как с одиночным, так и с множественным выбором ответа.

Все участники исследования дали письменное согласие на участие в опросе. Сбор, обработка и анализ результатов проводились анонимно в агрегированном виде центральной командой. Использовали методы описательной статистики. Результаты представлены в виде процентов (доли от общего числа респондентов) для каждого вопроса.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

Среди 7 стран-участников согласие на участие в исследовании получено от 5074 врачей. Отклик по заполнению опросника составил 281 (5,5%). В РФ ссылку на участие в опросе отправили 2765 врачам, из которых 2630 (95,1%) зарегистрировались для участия в исследовании. Отклик по заполнению опросника получен от 125 (4,5%) специалистов, из них у 5 – часть вопросов была не завершена (в процессе ввода), у 12 – получен ответ на вопрос с ошибкой. Отклик от специалистов из других стран был несколько выше (6,8%).

Среди российских специалистов, участвовавших в исследовании, 81,0% составили женщины, большинство из них – врачи общей практики (54,0%) и кардиологи (42,0%). Отмечен длительный опыт лечения АГ (в 36,0% случаев >15 лет) с приемом более 30 пациентов в неделю. Преобладало использование национальных рекомендаций в клинической практике (**рис. 1**). В других странах 80,0% респондентов – мужчины; наблюдали более равномерное участие врачей разных специальностей в опросе (29% – кардиологи, 14,7% – врачи общей практики, 7,7% – нефрологи, 14,7% – эндокринологи, 9,0% – диabetологи, 21,1% – врачи других специальностей), несколько больший опыт работы и количество консультаций в неделю. Подавляющее большинство пользовались американскими рекомендациями (**см. рис. 1**).

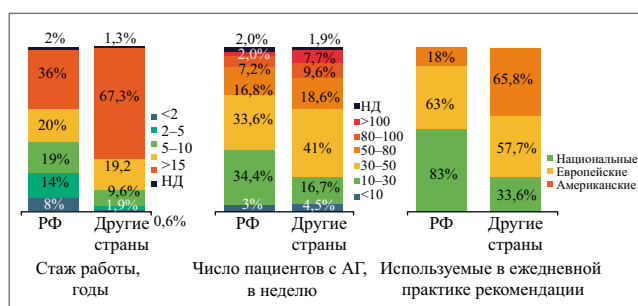


Рис. 1. Опыт специалистов, участвующих в исследовании.

Примечание. Для диаграмм числа пациентов и используемых клинических рекомендаций представлены ответы на вопрос с множественным выбором. НД – нет данных

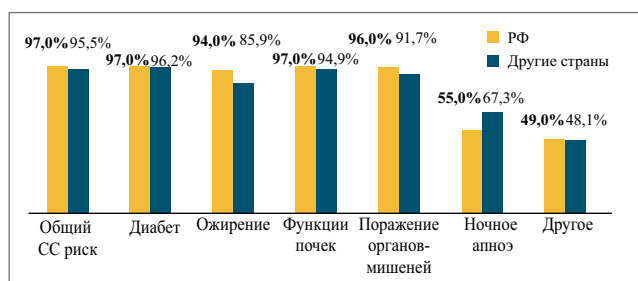


Рис. 2. Факторы, учитываемые при инициации антигипертензивной терапии.

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: представлены ответы на вопрос с множественным выбором. ССР – сердечно-сосудистый риск.

Большинство опрошенных врачей отметили, что учитывают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска на этапе инициации антигипертензивной терапии, однако выявлена недостаточная настороженность в отношении синдрома апноэ во сне – как среди врачей в РФ, так и в других странах (рис. 2). Подавляющее большинство специалистов в РФ слышали о наличии (96,0%) и назначали (97,0%) АИР, в других странах соответствующие показатели ниже (73,0 и 49,0%). Преобладающими причинами назначения АИР в РФ были эффективность, дополнительные метаболические эффекты, антигипертензивный эффект при резистентной АГ и влияние на гиперактивность СНС (рис. 3). Каждый второй участник исследования среди важных факторов отметил профиль безопасности АИР. По сравнению с участниками из других стран российские специалисты чаще назначали АИР в качестве препаратов 1-й (15,0% против 5,0%) и 2-й линии (в 48,0% против 21,0%); см. рис. 3. Среди классов антигипертензивных препаратов, которые, по мнению врачей, более предпочтительны для комбинации с АИР, в РФ доминировали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в других странах-участниках – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Наибольшие опасения среди врачей в РФ вызывало совместное назначение АИР с β -адреноблокаторами (β -АБ) и недигидропиридиновыми БКК – НДГП-БКК (у каждого 2-го респондента), среди зарубежных коллег – с диуретиками (см. рис. 3).

При ответе на вопрос о состояниях, при которых можно ожидать наибольшей пользы от назначения АИР, врачи в РФ чаще выбирали множественные варианты ответа, при этом практически каждый отметил избыточную массу тела, са-



Рис. 3. Факторы, учитываемые при назначении, и место селективных АИР при лечении АГ.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

харный диабет (СД), или МС, или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертонический криз (рис. 4). В других странах наибольший отклик получен для среднего возраста и наличия хронической болезни почек – ХБП (см. рис. 4).

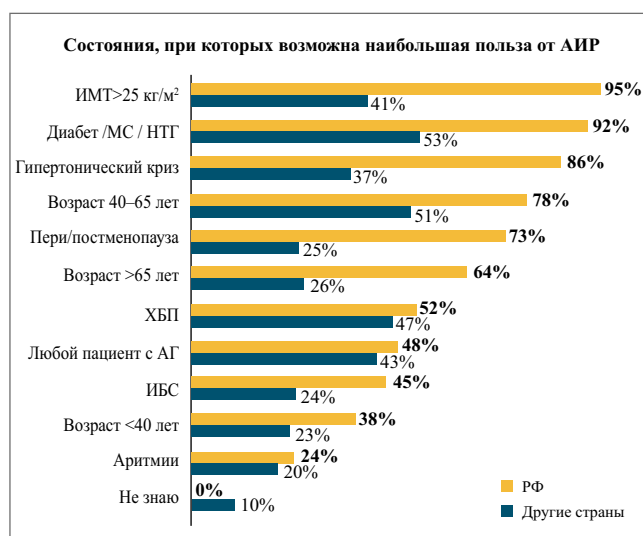


Рис. 4. Возможные таргетные группы для назначения селективных АИР при лечении АГ.

Тактика назначения антигипертензивной терапии в конкретных ситуациях

При анализе подходов к выбору терапии для конкретного случая (рис. 5) выявлены определенные тенденции, характерные для РФ. В частности, на вопросы с множественным вариантом ответа больше специалистов отмечали сразу несколько вариантов ответа. Кроме того, в целом доля выбора АИР в качестве дополнительного антигипертензивного препарата была выше (см. рис. 5; случаи №1, 2, 4, 5). В случае 3, для которого получены наибольшие разногласия между участниками из РФ и других стран, у пациента с АГ, МС и апноэ во сне предпочтение в выборе 3-го препарата среди подавляющего большинства российских специалистов отдано антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМР), в то время как большинство зарубежных специалистов поровну отметили АИР и диуретики (см. рис. 5). В клинических сценариях 1 и 2 врачи в РФ реже (6,0 и 6,0%), чем в других странах (11,5 и 22,0%), оставляли прежним режим антигипертензивной терапии, несмотря на недостигнутый целевой уровень АД (см. рис. 5).

Обсуждение

Проведение исследований, посвященных анализу рутинной клинической практики и особенностям ведения пациентов с АГ, представляет один из важных инструментов для оценки подходов к назначению антигипертензивной терапии и выявления уязвимых мест, требующих большего внимания, дополнительных образовательных мероприятий или специально спланированных клинических исследований. В представленном международном опросе российские врачи составили практически 1/2 (44,5%) выборки, что в данной выборке позволило сопоставить тактику антигипертензивной терапии в РФ по сравнению с другими странами. Установленные гендерные отличия между участниками опроса в РФ и другими странами, с одной стороны, могут отражать особенности набора в исследование, с другой – косвенно объясняться результатами отчета Всемирной организации здравоохранения, свидетельствующими о преобладании специалистов мужского пола на других континентах

по сравнению с пропорциональной долей мужчин и женщин среди врачей для европейских стран [27]. Специалисты в РФ имели несколько меньше стаж работы и нагрузку, однако опыт и квалификация участников исследования в целом не вызывают сомнения – 1/2 опрошенных врачей имели стаж работы более 10 лет и консультировали более 30 пациентов с АГ в неделю. Большинство специалистов в РФ и за рубежом отметили использование действующих рекомендаций и учитывали большую часть традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, за исключением ночного апноэ. Несмотря на установленную неблагоприятную роль ночного апноэ в развитии и резистентности АГ, в данном исследовании выявлено, что только каждый второй врач оценивает наличие этого сердечно-сосудистого фактора риска [28, 29].

В представленном исследовании выявлены отличия в особенностях лечения АГ в РФ по сравнению с другими странами. Российские специалисты преимущественно использовали в рутинной практике национальные клинические рекомендации, в которых на протяжении нескольких лет моксонидин, один из представителей АИР, рекомендовали в качестве дополнительного класса при комбинированной терапии АГ и для лечения неосложненного гипертонического криза [30], а также включили в перечень препаратов для оказания скорой медицинской помощи, утвержденный Минздравом России [31], в отличие от американских рекомендаций [32], в которых АИР не упоминаются, и европейских, ограничивающих их использование в рутинной практике только случаями резистентной АГ при неэффективности всех основных классов антигипертензивной терапии [7]. Это может объяснять более высокую осведомленность и частоту назначения АИР в РФ по сравнению с другими странами. Кроме того, высокая доля опрошенных врачей в РФ была представлена кардиологами, что в силу специализации может отражать более глубокие знания об имеющихся классах антигипертензивной терапии, их особенностях и преимуществах, в частности – АИР. В рутинной клинической практике врачи отметили, что чаще инициируют терапию АИР на более ранних этапах. Существенная доля опрошенных врачей в РФ назначала АИР в качестве терапии 2-й и даже 1-й линии. В этой связи особого внимания заслуживают результаты исследования 120 пациентов с АГ и предиабетом, в котором в группах комбинации моксонидина с периндоприлом и метформинном и комбинации трех антигипертензивных препаратов (периндоприл, индапамид SR, амлодипин) продемонстрировано сопоставимое снижение АД и параметров сосудистой жесткости, превосходящее эффект терапии периндоприлом, индапамидом SR и метформинном [33].

Патогенез АГ комплексный, что в сочетании с гетерогенным профилем пациентов подчеркивает необходимость терапии с разнонаправленными механизмами действия, одним из компонентов которой могут быть АИР. Ранее выполненные прямые сравнительные и плацебо-контролируемые рандомизированные исследования не выявили различий в эффективности АИР по сравнению с ведущими представителями классов антигипертензивной терапии [34] – эналаприлом [35], метопрололом [36], гидрохлоротиазидом (ГХТ) [37], амлодипином [38]. Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе при резистентной АГ, АИР демонстрируют благоприятные метаболические и органопротективные эффекты. В многочисленных исследованиях при АГ показано, что терапия моксонидином ассоци-

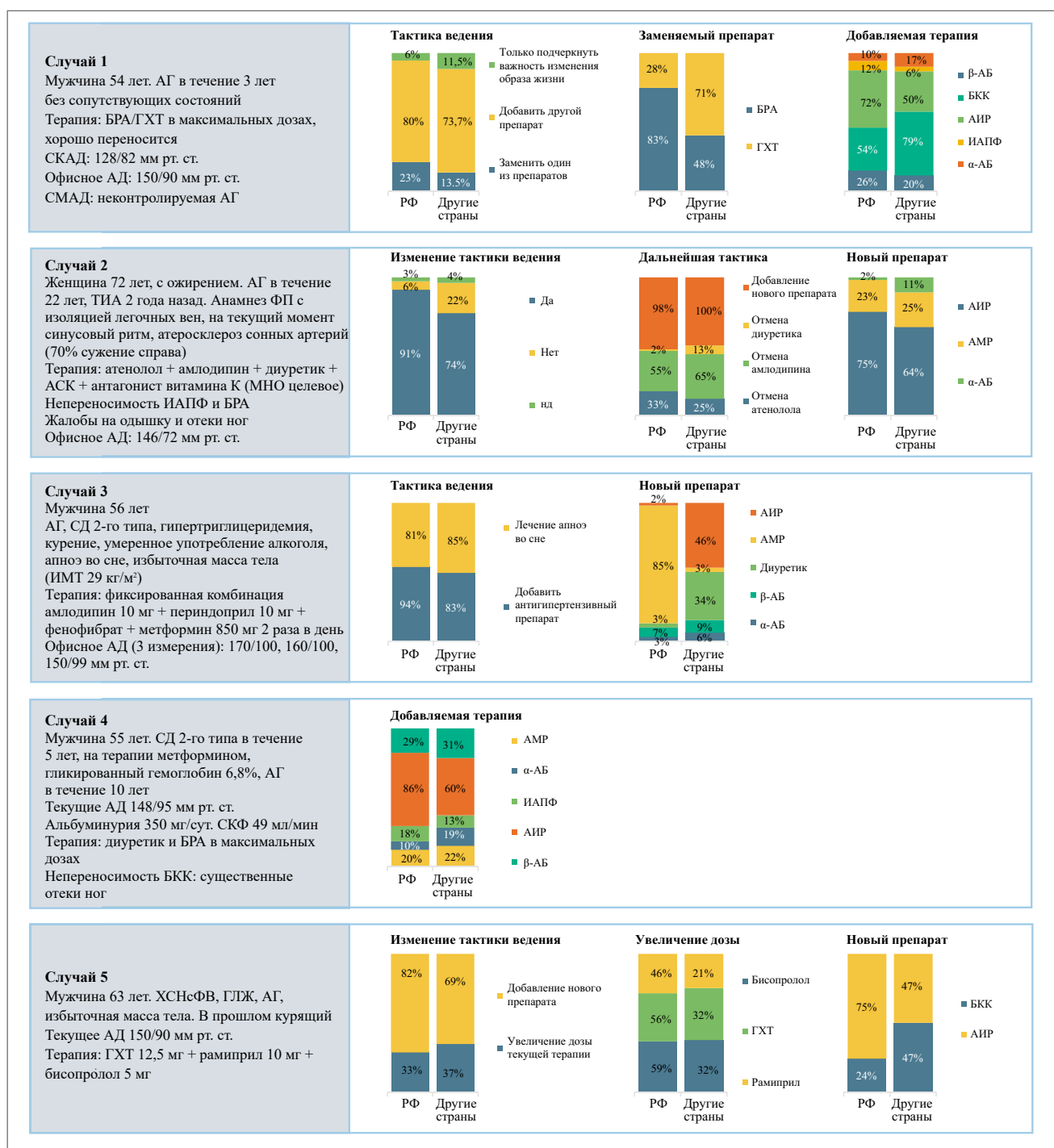


Рис. 5. Особенности назначения антигипертензивной терапии в конкретных клинических ситуациях.

Примечание. СКАД – самоконтроль АД, СМАД – суточное мониторирование АД, α-АБ – α-адреноблокатор, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, АСК – ацетилсалициловая кислота, МНО – международное нормализованное отношение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ирована со снижением инсулино- и лептинорезистентности, улучшением показателей углеводного и липидного обмена, эндотелиальной функции и параметров диастолической функции, уменьшением гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), сосудистой жесткости, альбуминурии [13–25]. С помощью прямого метода оценки чувствительности к инсулину (эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста) в проспективном двойном слепом плацебо-контроли-

руемом исследовании у пациентов с АГ, индексом массы тела (ИМТ) > 27 кг/м² и установленной инсулинорезистентностью на терапии моксонидином показано увеличение скорости инфузии глюкозы и индекса чувствительности к инсулину на 21% по сравнению с плацебо [20]. По данным исследования ALMAZ, улучшение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с АГ и МС на фоне терапии моксонидином 0,2 мг в течение 16 нед сопоставимо с эффектом метформина

500 мг и наиболее выражено у пациентов с исходно высоким уровнем симпатической активности [23]. Аналогично более выраженное снижение массы тела через 8 нед от инициации терапии моксонидином показано у пациентов с ожирением в постмаркетинговом исследовании Германии ($n=4005$) [17]. Помимо плейотропных эффектов на сердечно-сосудистую систему, углеводный и жировой обмен важно отметить потенциальное благоприятное влияние препарата на костный метаболизм. В рандомизированном исследовании терапия моксонидином по сравнению с бисопрололом у женщин в период постменопаузы показала увеличение уровня маркеров костеобразования и повышение активности теломеразы, что может указывать на дополнительные преимущества использования препарата в группе с высоким риском развития и прогрессирования остеопении и остеопороза [15].

Положительные метаболические эффекты АИР отмечены и участниками представленного исследования. В РФ практически каждый специалист указал на наибольшую пользу от назначения АИР у пациентов с избыточной массой тела и СД, МС или НТГ. Действительно, данные исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют суммарный рост распространенности ожирения и МС на 27,5% с 2003 по 2013 г. и его тесные ассоциации с АГ и средними уровнями АД [39]. Положительное воздействие АИР сразу на несколько патофизиологических механизмов, опосредующих риск сердечно-сосудистых событий, может отражать отмеченный в представленном исследовании выбор врачей в сторону преимуществ более раннего назначения АИР. Понимание высокой антигипертензивной эффективности и метаболических эффектов АИР также может способствовать более тесному взаимодействию с пациентом, что несомненно влияет на приверженность и контроль АД. Таким образом, вероятно, в рутинной практике именно модель сочетания АГ с метаболическими нарушениями является таргетной для назначения АИР. В то же время высокая способность снижения тонуса СНС и предотвращение целого спектра ассоциированных с ней неблагоприятных эффектов нашли отражение в использовании АИР при других состояниях с высокой адренергической активностью – в пери- и постменопаузе, при инсулинорезистентности и МС, у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [13–25, 40].

Наиболее предпочтительным классом для комбинации с АИР участниками исследования выбраны ингибиторы РААС. Это неудивительно, поскольку препараты данного класса в целом назначаются большинству пациентов с АГ [8]. Однако врачи в РФ преимущественно выбирали комбинацию АИР с ИАПФ (54,0%), в то время как в других странах – БРА (55,0%). Это согласуется с результатами эпидемиологического анализа подходов к назначению антигипертензивной терапии в РФ, продемонстрировавшего, что на протяжении многих лет ИАПФ сохраняют первое место среди других классов антигипертензивной терапии (62,1% в 2003 г. и 58,4% в 2013 г.) [39].

Изучение различных аспектов назначения антигипертензивной терапии и их учет в дальнейшем при проведении образовательных мероприятий среди квалифицированных специалистов могут оказать влияние как на прогноз каждого

отдельного пациента, так и на популяционное здоровье в целом, учитывая высокую распространенность и ассоциированный с АГ риск неблагоприятных исходов. Важно отметить, что действующие рекомендации по лечению АГ в России и мире подчеркивают важность и прогностическую значимость снижения систолического и диастолического АД у всех пациентов до 130 и 70 мм рт. ст. соответственно, а при отсутствии ХБП и возрасте менее 65 лет – ниже до 120 мм рт. ст. систолического АД [6–8]. В данном исследовании анализ тактики лечения АГ в конкретных клинических ситуациях (случаи 1 и 2) демонстрирует, что 6–22% врачей могут не интенсифицировать терапию, несмотря на нецелевой уровень АД. Поиск причин сохранения прежнего режима терапии, несмотря на нецелевое АД у пациентов, и, следовательно, обречение их на ассоциированный риск сердечно-сосудистых событий, должны стать предметом дальнейших исследований.

Представленное исследование заранее спланировано для выполнения в странах с высокой частотой назначения АИР и характеризовалось относительно невысоким откликом, что несомненно ассоциировано с риском систематической ошибки отбора участников исследования и лимитирует возможность экстраполяции полученных данных на всю российскую популяцию. Тем не менее полученные результаты, в целом отражающие аспекты антигипертензивной терапии в РФ и их отличия от других стран, с одной стороны, могут определяться именно особенностями рутинной клинической практики в разных странах, с другой – демографическими характеристиками популяции больных АГ, диктующими несколько иные терапевтические подходы. Недостаточное внимание к синдрому ночного апноэ и практика отсутствия интенсификации терапии при нецелевом уровне АД в представленных клинических случаях подчеркивают принципиальную значимость создания регистров для непрерывного мониторинга уровня контроля сердечно-сосудистых факторов риска, в частности АГ, выявления пробелов в компетенциях, своевременного проведения образовательных мероприятий среди медицинских специалистов и внедрения систем поддержки принятия решений [41].

Заключение

В международном поперечном онлайн-исследовании, посвященном оценке врачебной тактики при лечении АГ и особенностям клинического использования АИР в реальной клинической практике в странах с высокой частотой их назначения, получены данные о значительно более широком использовании АИР, чем это определяется в действующих рекомендациях. По сравнению с другими странами российские врачи чаще пользовались в рутинной практике национальными рекомендациями, более осведомлены об АИР, при лечении АГ чаще и на более ранних этапах инициировали терапию АИР, предпочитая их комбинацию с ИАПФ. Антигипертензивная эффективность и метаболические эффекты отмечены как основные преимущества терапии АИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
 β-АБ – β-адреноблокатор
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АИР – агонист I₁-имидазолиновых рецепторов
 БКК – блокатор кальциевых каналов
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
 ГХТ – гидрохлоротиазид
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИМТ – индекс массы тела

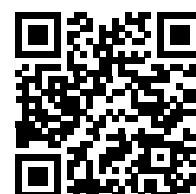
МС – метаболический синдром
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД – сахарный диабет
 СНС – симпатическая нервная система
 ХБП – хроническая болезнь почек
 STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension) – международное исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Petersen J, Kontsevaya A, McKee M, et al. Untreated hypertension in Russian 35–69 year olds – a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233801. doi: 10.1371/journal.pone.0233801
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
- Adler AJ, Prabhakaran D, Bovet P, et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure: A World Heart Federation Roadmap. *Glob Heart*. 2015;10(2):111-22. doi: 10.1016/j.ghheart.2015.04.006
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaia-gipertenziia-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/> Ссылка активна на 10.04.2021 [Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2020. Available at: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaia-gipertenziia-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/> Accessed: 10.04.2021
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации*. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524
- Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):450-8 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21(5):450-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458
- Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1367-75. doi: 10.1111/eci.12553
- Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Т.Л., и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):351-5 [Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2010;16(4):351-5 (In Russ.)].
- Срождинова Н.З., Тухтаев А.А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013;3(29):42-7 [Srozhidinova NZ, Tukhtayev AA. Moxonidine efficiency in hypertension treatment in patients with metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2013;3(29):42-7 (In Russ.)].
- Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В., и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7):36-45 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologiya*. 2018;58(7):36-45 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2508
- Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):111-5 [Baranova YI, Bolshakova OO. Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2005;11(2):111-5 (In Russ.)].
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75. doi: 10.1038/sj.jhh.1001676
- Sanjuliani AF, Genelhu-Fagunde V, Barroso SG, et al. Effect of imidazoline agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brazilian patients. *J Hypertens*. 2002;20:S206.
- Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract*. 2004;Suppl. 139:26-32.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(Suppl. 3):S29-S35.
- Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Press Suppl*. 1998;3:32-9.
- Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi: 10.1155/2013/541689
- Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
- Abellán J, Leal M, Hernández-Menárguez F, et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl*. 2005;93:S20-4. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x
- Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):621-9. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x

26. Schlaich MP, Almahmeed W, Arnaout S, et al. The role of selective imidazoline receptor agonists in modern hypertension management: an international real-world survey (STRAIGHT). *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):1939-45. doi: 10.1080/03007995.2020.1835852
27. Boniol M, McIsaac M, Xu L, et al. Campbell Gender equity in the health workforce: Analysis of 104 countries, 2019. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>. Accessed: 28.06.2020.
28. Сви́ряев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне как медико-социальная проблема. *Артериальная гипертензия.* 2008;14(1-S2):127-34 [Sviryaev YV, Korostovtseva LS, Zvartau NE, et al. Obstructive Apnea Syndrome in Sleep as a Medico-Social Problem. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2008;14(1-S2):127-34 (In Russ.)].
29. Звартау Н.Э., Сви́ряев Ю.В., Коростовцева Л.С., Конради А.О. Механизмы развития резистентности к антигипертензивной терапии при синдроме обструктивного апноэ во время сна. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(3):184-90 [Zvartau NE, Sviryaev YV, Korostovtseva LS, Konradi A.O. Possible mechanisms of drug-resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension).* 2012;18(3):184-90 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-3-184-190
30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
31. Приказ Минздрава России от 07.08.2013 N 549н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрировано в Минюсте России 09.09.2013/КонсультантПлюс. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151873. Ссылка активна на 10.04.2021 [Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.08.2013 N 549n "Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukloдок i naborov dlia okazaniia skoroi meditsinskoi pomoshchi" (zaregistrovano v Miniuste Rossii 09.09.2013/Konsul'tantPlius. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151873. Accessed: 10.04.2021
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on *Clinical Practice Guidelines*. *Circulation.* 2018;138(17):e426-e483. doi: 10.1161/CIR.0000000000000597
33. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология.* 2020;60(4):10-17 [Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, Skibitskiy AV. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya.* 2020;60(4):10-7. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1112
34. Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1997;15(1):S47-55. doi: 10.1097/00004872-199715011-00007.
35. Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens.* 1997;15(1):93-7. doi: 10.1097/00004872-199715010-00010
36. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(6):315-22. doi: 10.1055/s-2004-820915
37. Frei M, Küster L, von Krosigk GPP, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24(Suppl. 1):S25-8. doi: 10.1097/00005344-199424001-00005
38. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients-a randomized, crossover trial. *Hypertens Res.* 2010;33(4):348-53. doi: 10.1038/hr.2010.6
39. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (Результаты исследований 1993–2013 гг.). *Сердце.* 2015;14(6):389-95 [Shalnova SA, Deev AD, Balanova UA, et al. Dynamics of arterial hypertension in Russia: is there any progress in the appointment of antihypertensive therapy? (Results of research 1993–2013). *Russ Heart J.* 2015;14(6):389-95 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhj.2015.6.2145
40. Палеев Н.Р., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Вильчинская Н.В. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(4):52-6 [Paleev NR, Shuganov EG, Raspopina NA, Vilchinskaja NV. Moxonidine in combined therapy of essential arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(4):52-6. (In Russ.)].
41. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69-82 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2

З.Р. Айсанов^{✉1}, С.Н. Авдеев², В.В. Архипов³, А.С. Белевский¹, Н.А. Вознесенский⁴ от имени российских исследователей* SYGMA2

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Региональные особенности легкой бронхиальной астмы (БА) в целом изучены недостаточно. Данный ретроспективный анализ проводился для изучения региональных особенностей российской популяции пациентов с легкой БА, в том числе статуса контроля, фармакотерапии и частоты тяжелых обострений.

Материалы и методы. Исследование SYGMA2 – двойное слепое международное исследование у взрослых пациентов с легкой БА ($n=4176$). Нами проведен открытый ретроспективный анализ исходных характеристик российской группы исследования SYGMA2 ($n=579$) по сравнению с пациентами из других стран. Данный анализ был описательным по своей сути и не тестировал каких-либо гипотез.

Результаты. Российская группа практически не отличалась от популяции остальных стран по демографическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания. Показатели спирометрии в российской группе оказались несколько хуже, чем у пациентов из других стран. При включении в исследование 48% пациентов из России получали регулярное базисное лечение и имели контроль БА, а 52% использовали только короткодействующие бронходилататоры и не достигали контроля БА. В остальной популяции распределение было обратным – 55/45%. В России также была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год (30,1%), по сравнению с 20,7% в других странах.

Заключение. У пациентов с легкой БА в России наблюдается более позднее назначение базисной терапии и избыточное применение короткодействующих бронходилататоров. Это может приводить к недостаточному контролю симптомов и повышать риск тяжелых обострений БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легкая бронхиальная астма, базисная терапия, контроль астмы, тяжелое обострение

Для цитирования: Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Вознесенский Н.А. от имени российских исследователей SYGMA2. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812

ORIGINAL ARTICLE

Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study

Zaurbek R. Aisanov^{✉1}, Sergey N. Avdeev², Vladimir V. Arkhipov³, Andrey S. Belevsky¹, Nikolay A. Voznesenskiy⁴ on behalf of SYGMA2 Russian investigators**

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Айсанов Заурбек Рамазанович – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4044-674X

[✉]Zaurbek R. Aisanov. E-mail: aisanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4044-674X

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5999-2150

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Архипов Владимир Владимирович – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5671-3478

Vladimir V. Arkhipov. ORCID: 0000-0002-5671-3478

Белевский Андрей Станиславович – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

Andrey S. Belevsky. ORCID: 0000-0001-6050-724X

Вознесенский Николай Арнольдович – к.м.н., вед. инженер ФГБУН «ИПЭЭ им. А.Н. Северцова». ORCID: 0000-0001-8216-417X

Nikolay A. Voznesenskiy. ORCID: 0000-0001-8216-417X

*Астафьева Н.Г., Ашерова И.К., Баздырев Е.Д., Бердникова Н.Г., Болиева Л.З., Букреева Е.Б., Васильев М.Ю., Вершинина М.В., Гальвас Н.Ю., Гандева Х.Х., Геппе Н.А., Гончарова С.Г., Горелов А.И., Емельянов А.В., Ермакова И.Н., Ермолова С.О., Есип В.В., Жиглинская О.В., Затеишикова А.А., Игнатова Г.Л., Ильяшевич И.Г., Камалов М.А., Квиткова Л.В., Коростовцев Д.А., Лалжеко С.Л., Львова О.А., Магницкая О.В., Макарова И.В., Молотилев Ю.А., Мясоедова С.Е., Павлыш Е.Ф., Пак Т.А., Платонов Д.Ю., Песков А.Б., Полканова Е.К., Попова В.Б., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.Г., Сардарян И.С., Седавных И.С., Соломатин А.С., Фомина Д.С., Фролова Т.А., Чижов П.А., Шангина О.А., Шварц Ю.Г., Шпагина Л.А., Шуткин А.Е.

**Astaf'eva N.G., Asherova I.K., Bazdyrev E.D., Berdnikova N.G., Bolieva L.Z., Bukreeva E.B., Vasil'ev M.Ju., Vershinina M.V., Gal'vas N.Ju., Ganceva H.H., Geppe N.A., Goncharova S.G., Gorelov A.I., Emel'janov A.V., Ermakova I.N., Ermolova S.O., Esip V.V., Zhiglinskaja O.V., Zatejshhikova A.A., Ignatova G.L., Il'jashevich I.G., Kamalov M.A., Kvitkova L.V., Korostovcev D.A., Laljeko S.L., L'vova O.A., Magnickaja O.V., Makarova I.V., Molotilov Ju.A., Mjasoedova S.E., Pavlysh E.F., Pak T.A., Platonov D.Ju., Peskov A.B., Polkanova E.K., Popova V.B., Rebrov A.P., Sajfutdinov R.G., Sardarjan I.S., Sedavnyh I.S., Solomatin A.S., Fomina D.S., Frolova T.A., Chizhov P.A., Shangina O.A., Shvarts Ju.G., Shpagina L.A., Shutkin A.E.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Patients with mild asthma may experience severe exacerbations. This analysis was conducted to investigate regional peculiarities of mild asthma population in Russia.

Materials and methods. The SYGMA2 is a double-blind multinational study involving adult patients with mild asthma ($n=4176$). We conducted an open-label descriptive analysis of the baseline characteristics of the Russian group ($n=579$) of SYGMA2 trial comparing to SYGMA2 population from other countries. The subanalysis was descriptive only, and no hypothesis were tested.

Results. The Russian population of patients with mild asthma was comparable to the rest of countries in terms of demographic characteristics, smoking status and duration of asthma. The spirometric parameters in the Russian group was slightly worse than in the other population. At the study entry 48% of Russian patients had symptom control on maintenance therapy, but 52% were uncontrolled on short-acting bronchodilators. While in other countries this ratio was inverse (55/45%). More patients with mild asthma in the Russian group had at least one severe exacerbation in the previous year (30.1% vs 20.7% in other countries).

Conclusion. We revealed a delayed prescription of controller therapy and overuse of short-acting bronchodilators in the Russian group of mild asthma patients, that may increase risk of asthma non-control and severe exacerbation.

Keywords: asthma, mild asthma, maintenance therapy, symptom control, severe exacerbation

For citation: Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevsky AS, Voznesenskiy NA on behalf of SYGMA2 Russian investigators. Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812

Введение

Эпидемиология легкой бронхиальной астмы

Согласно классификации GINA легкая бронхиальная астма (БА) – заболевание, которое может контролироваться при назначении терапии ступени 1 или 2 и включает в себя легкую интермиттирующую и легкую персистирующую астму [1]. До 2019 г. терапией ступени 1–2 служило применение по потребности короткодействующих бронходилататоров (КДБД) или использование одного из базисных препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в низких дозах или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) [1]. В GINA-2019 в качестве предпочтительного варианта терапии легкой БА рекомендованы низкие дозы комбинации ИГКС-формотерол в режиме по потребности [1].

В систематическом обзоре D. Dusser и соавт. (2006 г.) суммировали знания о легкой БА: в него вошли 154 статьи с результатами клинических исследований или метаанализов у взрослых пациентов и 222 работы, включающие взрослых и детей [2]. Исследований, посвященных специально распространенности легкой БА в общей популяции, не обнаружено [2]. Изучение эпидемиологии легкой БА затрудняет отсутствие стандартизованных эпидемиологических критериев этой формы БА [2].

В популяции исследования AIR среди 2803 пациентов из стран Западной Европы 63% имели легкую БА (44% – интермиттирующую и 19% – персистирующую) [3]. В международном исследовании ($n=17\,089$) [4] распространенность легкой БА составила в среднем 50% (от 40% до 63% в различных странах и регионах) [4, 5].

Распределение пациентов по тяжести БА зависит от возраста: если среди детей с БА в возрасте до 5 лет легкую БА имели 84% (интермиттирующую – 69% и персистирующую – 15%), то у людей старше 70 лет – только 62% (24 и 38% соответственно) [6].

Согласно оценке D. Dusser и соавт., легкая БА имеется у 50–75% всех астматиков (или примерно у 3% всей популяции) [2]. Эта оценка подтверждается актуальными данными популяционного когортного исследования из Великобритании (2007–2015 гг.), где более 60% всех больных имели легкую БА [7].

В России также отсутствуют специализированные исследования эпидемиологии легкой БА. По данным многоцентрового (12 городов России, $n=1000$) наблюдательного исследования НИКА, среди взрослых амбулаторных пациентов с БА легкая астма наблюдалась у 17%; течение заболевания было контролируемым у 39% данных больных (при умеренной тяжести – только у 21%) [8].

Хотя легкая БА в целом лучше контролируется, чем более тяжелые формы заболевания, однако и у пациентов с легкой БА возможны обострения, в том числе тяжелые обострения (ТО) и жизнеугрожающие [2].

Два крупных ретроспективных когортных исследования изучали риск обострений у пациентов с БА из электронных баз данных США ($n=222\,817$) и Великобритании ($n=211\,807$) [9]. Обострения определялись как ухудшение БА, требовавшее госпитализации или лечения пероральными глюкокортикостероидами, что соответствует определению ТО [1]. Тяжесть БА оценивали с помощью модифицированных категорий Лейди [10]. Как минимум 1 обострение за 12 мес наблюдения возникло у 12,5% пациентов в США и 8,4% – в Великобритании [9]. Средняя частота обострений увеличивалась с увеличением тяжести БА (приведены данные по США): 0,084 на 1 пациента в год при низкой категории Лейди (легкая БА); 0,283 – при средней-тяжелой и 0,547 – при тяжелой БА [9]. Хотя ТО возникают у пациентов с легкой БА значительно реже, чем при более тяжелом течении заболевания, тем не менее в течение 1 года примерно 1 из 10 пациентов с легкой БА переносит тяжелое обострение [9].

В основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, персистирующее воспаление наблюдается в том числе при легкой БА, поэтому ИГКС являются краеугольным камнем терапии при БА разной тяжести [1]. Вместе с тем приверженность терапии ИГКС остается очень низкой (варьирует от 22 до 63%), а легкая астма служит предиктором низкой приверженности [11]. S. Suissa и соавт. показали в когорте пациентов с БА из Канады ($n=30\,569$), что нерегулярный прием ИГКС ассоциирован с высоким риском госпитализации [12] и смерти [13] вследствие БА. С другой стороны, избыточное доверие к короткодействи-

ющим β_2 -агонистам (КДБА) как средствам для облегчения симптомов может задерживать назначение ИГКС пациентам с легкой БА [3, 14].

Существует альтернативный подход к терапии ИГКС – «противовоспалительный бронхолитик по потребности», когда ИГКС используется в едином ингаляторе с быстро действующим β_2 -агонистом (например, формотеролом) в режиме по потребности для купирования симптомов [15]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований, где изучалась комбинация будесонид/формотерол (Буд/Фор) в режиме «противовоспалительный бронхолитик для регулярной терапии и купирования симптомов» у пациентов со среднетяжелой/тяжелой БА, показано снижение риска ТО по сравнению со стандартной поддерживающей терапией [16–18].

Последствия стратегия «противовоспалительный бронхолитик по потребности» стала обсуждаться в качестве возможного решения для пациентов с легкой БА [19]. Пилотное исследование комбинации Буд/Фор в режиме по потребности показало многообещающие результаты [20].

Программа SYGMA (The SYmbicort Given as needed in Mild Asthma – Симбикорт по потребности при легкой астме) [14] изучала эффективность и безопасность Буд/Фор в режиме по потребности у пациентов с легкой БА и состояла из двух исследований III фазы длительностью 52 нед: SYGMA1 (NCT02149199) [21] и SYGMA2 (NCT02224157) [22], которые сравнивали Буд/Фор в режиме по потребности с регулярной терапией Буд плюс тербуталин по потребности или с монотерапией тербуталином по потребности. Первичные конечные точки включали контроль симптомов БА и частоту ТО в течение 1 года [14].

В исследовании SYGMA1 (популяция полного анализа $n=3836$) [21] Буд/Фор в режиме по потребности показал превосходство над тербуталином по потребности по доле недель с хорошим контролем симптомов БА в среднем на 1 пациента 34,4% против 31,1% (достигнута первичная конечная точка), но уступал регулярной терапии Буд (44,4%). Частота ТО в группе Буд/Фор (0,07) оказалась ниже, чем в группе тербуталина (0,20), и сопоставима с группой регулярной терапии Буд (0,09), при этом средняя суточная доза ИГКС при терапии Буд/Фор по потребности была значительно меньше (57 и 340 мкг) [21].

Исследование SYGMA2 (популяция полного анализа $n=4176$) [22] также достигло своей первичной конечной точки: Буд/Фор в режиме по потребности не уступал регулярной терапии Буд по влиянию на среднегодовую частоту тяжелых обострений БА на 1 пациента (0,11 и 0,12), при этом средняя доза ИГКС при терапии Буд/Фор была в 4 раза меньше, чем в группе регулярной терапии Буд [22].

В России проблема контроля легкой БА и ТО у этих пациентов является по крайней мере не менее актуальной, чем в других странах. Так, в исследовании The Asthma Insights and Reality – AIR (1999–2001 гг.) выявлены различия между регионами и странами по доле пациентов с различной тяжестью БА и статусу контроля. В странах Западной Европы 63% пациентов имели легкую БА (44% – интермиттирующую и 19% – персистирующую), тогда как в странах Центральной и Восточной Европы доля легкой БА была меньше – 41% (22 и 19% соответственно) [3]. При этом пропуски учебных дней из-за БА в течение 1 года наблюдались у 43% детей школьного возраста в Западной Европе и у 68% школьников в России [3]. Также в Центральной и Восточной Европе

при легкой БА реже назначалась базисная терапия (у 13% пациентов с интермиттирующей и у 12% с легкой персистирующей БА), тогда как в Западной Европе – у 18 и 30%) [3].

Авторы принимали участие в исследованиях программы SYGMA, благодаря чему представилась возможность подробнее изучить российскую популяцию пациентов с легкой БА. Для изучения особенностей легкой БА в России (статуса контроля, терапии и риска тяжелых обострений) мы запланировали ретроспективный субанализ исходных характеристик российской популяции пациентов исследования SYGMA2. Для анализа выбрали именно исследование SYGMA2, так как оно было больше по количеству включенных пациентов (популяция полного анализа $n=4176$), чем исследование SYGMA1 ($n=3836$), а также в исследовании SYGMA2 было больше пациентов из России – абсолютное число и доля ко всей популяции ($n=579$, 13,9%), чем в исследовании SYGMA1 ($n=378$, 9,9%) [21, 22]. Кроме того, в исследовании SYGMA2 практически не было недостающих данных по основным переменным, запланированным для анализа.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ данных исследования SYGMA2 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты, получавшие изучаемую терапию). Исходные характеристики российской популяции изучали по сравнению с объединенными данными по остальным странам (не включая пациентов из России) для переменных, выраженных в процентах, и по сравнению с данными по всей популяции (включая Россию) – для непрерывных переменных. Для анализа использовались только методы описательной статистики, достоверность различий между группами не оценивалась, также не тестировалась какая-либо рабочая гипотеза. Все вычисления выполнены с использованием программы Microsoft Office Excel 2005.

Результаты

Исходные демографические и антропометрические характеристики групп представлены в **табл. 1**. Российская популяция по сравнению с остальными странами более гомогенна по расовому составу (более 99% – европейская раса). Женский пол преобладает в обеих группах, но в России это преобладание выражено больше. Пациенты из России несколько старше за счет большей доли участников в возрасте ≥ 50 лет (43,5% по сравнению с 32,6% в остальных странах), различие по медиане возраста составило 5 лет. Также в России больше доля пациентов с повышенным питанием и ожирением (64,2% vs 54,1%). По статусу курения группы не различались между собой: подавляющее большинство пациентов никогда не курили, а у остальных медиана стажа курения составила 4,0 пачек-лет.

Российская группа не отличалась от остальной популяции исследования по медиане длительности заболевания, хотя максимальный стаж заболевания у пациентов из России был больше вследствие большей доли участников старше 50 лет.

При включении в исследование пациентов, которые используют только КДБД по потребности и не достигают контроля БА, в российской популяции было больше, чем пациентов, получавших регулярное базисное лечение (ИГКС или АЛР) и имевших контроль симптомов (отношение

Таблица 1. Исходные характеристики групп

Параметр	Россия	Другие страны
Популяция полного анализа, <i>n</i>	579	3597
<i>Раса, n (%)</i>		
Европейская	575 (99,3)	2239 (62,2)
Азиатская	4 (0,7)	798 (22,2)
Другие	0	560 (15,6)
<i>Пол, n (%)</i>		
Мужской	184 (31,8)	1395 (38,8)
Женский	395 (68,2)	2202 (61,2)
<i>Возраст, лет</i>		
Медиана	46,0	41,0
Минимум–максимум	12–81	12–83
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>		
Медиана	26,7	25,7
Минимум–максимум	16–53	14–59
<i>Статус курения, n (%)</i>		
Никогда не курили	508 (87,7)	3012 (83,7)
Курят в настоящее время	16 (2,8)	91 (2,5)
Бывшие курильщики	55 (9,5)	494 (13,7)
<i>Стаж курения, пачек-лет</i>		
Медиана	4,0	4,0
Минимум–максимум	0–9	0–13
<i>Стаж заболевания, годы</i>		
Медиана	7,6	5,8
Минимум–максимум	0,4–71,2	0,5–47,9

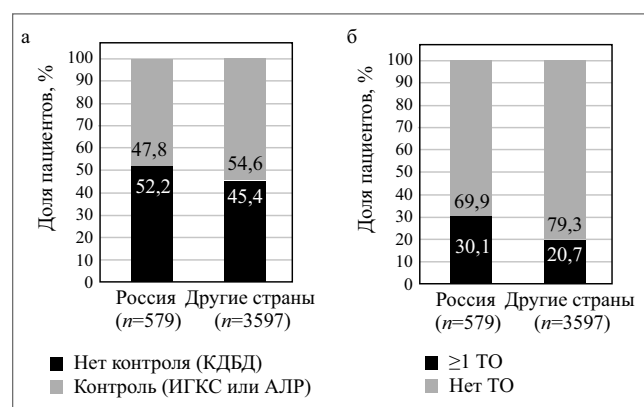


Рис. 1: а – контроль БА при включении в исследование SYGMA2; б – наличие тяжелых обострений БА за предшествующий год.

52/48%), тогда как в остальных странах распределение обратное – 45/55% (рис. 1, а).

Терапия БА, которую пациенты получали до включения в исследование, детализирована в табл. 2. Практически все (>99%) пациенты пользовались КДБА для облегчения симптомов. Среди КДБА наиболее часто использовался сальбутамол (у 83% пациентов в России и у 97% в остальных странах). В России пациенты чаще, чем в остальных странах, применяли для облегчения симптомов короткодействующие

антихолинергетики (КДАХ), а именно – ипратропий, в основном в составе комбинации с КДБА.

Напротив, препараты базисной терапии пациенты российской группы использовали реже, чем в остальных странах: ИГКС принимали менее 1/2 всех пациентов, а АЛР – только 2%. При анализе частоты использования отдельных молекул ИГКС выяснилось, что в России чаще всего используется беклометазон, а в остальных странах лидером является будесонид.

Исходные показатели спирометрии являлись нормальными или близкими к норме у подавляющего большинства пациентов обеих групп (табл. 3). Медиана объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до применения бронходилататора превышала 80% от должного, а медиана ОФВ₁ после применения бронходилататора приближалась к 100%. При этом в российской популяции меньше доля пациентов с пребронходилатационным ОФВ₁ ≥ 80% от должного (59,6% vs 71,7%), а также меньше пациентов после применения бронходилататора достигли ОФВ₁ ≥ 100% от должного. По показателям обратимости обструкции в бронходилатационном тесте группы не различались между собой: у большинства пациентов бронходилатационный тест положительный (прирост >12% и >200 мл).

Наиболее существенное отличие российской группы от остальной популяции заключалось в том, что в России была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах (рис. 1, б).

Таблица 2. Терапия БА до включения в исследование

Препараты*	Россия, n	Другие страны, n	Россия, %	Другие страны, %
<i>ИГКС</i>				
Нет	313	1853	54,1	51,5
Да	266	1744	45,9	48,5
<i>АЛР</i>				
Нет	568	3375	98,1	93,8
Да	11	222	1,9	6,2
<i>КДБА по потребности</i>				
Нет	1	8	0,2	0,2
Да	578	3589	99,8	99,8
<i>КДАХ</i>				
Нет	515	3543	88,9	98,5
Да	64	54	11,1	1,5
<i>КДБА+КДАХ</i>				
Нет	516	3551	89,1	98,7
Да	63	46	10,9	1,3
<i>Молекула ИГКС</i>				
Будесонид	98	701	16,9	19,5
Флутиказон	23	440	4,0	12,2
Беклометазон	130	251	22,5	7,0
Циклесонид	2	315	0,3	8,8
Другие	13	37	2,2	1,0

*Включены препараты, которые пациент получал в течение 1 мес до включения в исследование.

Обсуждение

Мы выявили, что российская группа исследования SYGMA2 практически не отличается от остальной популяции исследования по демографическим и антропометрическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания. Наблюдавшиеся различия по возрасту, полу и индексу массы тела были минимальными и, вероятно, не оказали существенного влияния на риск ТО и контроль БА.

Функция легких в российской популяции оказалась несколько хуже, чем у пациентов из других стран. Некоторое влияние на это могли оказать расовые различия между двумя популяциями, так как у представителей европейской расы должные величины спирометрических показателей, включая ОФВ₁, выше, чем в других этнических группах [23, 24].

При включении в исследование пациенты с легкой БА из России реже получали регулярное базисное лечение (ИГКС или АЛР) и имели контроль симптомов, при этом была больше доля пациентов, которые используют только КДБД и не достигают контроля БА. Отношение пациентов с отсутствием контроля и с контролем составило в России 52/48%, а в остальных странах – 45/55%.

В российской популяции была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 ТО за предшествующие 12 мес: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах.

Можно предположить, что наблюдающееся в России позднее назначение базисной терапии больным легкой БА при избыточном использовании КДБД приводит к недостаточному контролю симптомов и повышает риск ТО у этих пациентов. Это предположение подтверждают данные

крупных современных исследований. Около 30% больных БА в Швеции избыточно используют КДБА (≥ 3 ингаляторов в год), при этом увеличение использования КДБА ассоциировано с ростом риска обострений и смерти от всех причин [25]. У пациентов, получивших ≥ 3 баллончиков КДБА в предшествующий год, отношение рисков обострения составило 1,18 на ступени терапии 1 и 1,28 – на ступени 2 по сравнению с теми, кто получил не более 2 ингаляторов КДБА в год. Не только тяжелая (ступень 5), но и легкая БА (ступень 1, без поддерживающей терапии ИГКС) повышали риск избыточного применения КДБА по сравнению со ступенью 3 (на 90 и 50% соответственно) [25].

В крупном исследовании SABINA (SABA use IN Asthma) использование КДБА изучалось в 2006–2017 гг. у более чем 1 млн больных БА в возрасте ≥ 12 лет из 5 стран Европы (Великобритания, Германия, Испания, Италия, Швеция). В целом избыточное использование КДБА (≥ 3 ингаляторов в год) наблюдалось в разных странах у 9–38% пациентов [26]. При этом во всех странах, кроме Великобритании, избыточное использование КДБА наблюдалось с одинаковой частотой независимо от тяжести БА: при легкой БА – у 9–32% пациентов и при среднетяжелой/тяжелой БА – у 8–31% [26].

Эти и другие подобные доказательства (включая исследования программы SYGMA) свидетельствуют против применения монотерапии КДБА при легкой БА [27]. Эти данные привели к существенному обновлению рекомендаций по ведению легкой БА в отчете Глобальной инициативы по астме – GINA 2019, где низкие дозы комбинации ИГКС-формотерол в режиме по потребности введены в

Таблица 3. Показатели спирометрии в начале исследования (визит 2)

Параметр	Россия	Другие страны
<i>ОФВ₁ пребронходилатационный (% от должного)</i>		
Медиана	82,2	85,1
Минимум–максимум	60,3–141,5	41,6–141,5
<60%, n (%)	0	4 (0,1)
≥60–<80%, n (%)	234 (40,4)	1010 (28,1)
≥80–<100%, n (%)	284 (49,1)	2111 (58,7)
≥100%, n (%)	61 (10,5)	467 (13,0)
<i>ОФВ₁ постбронходилатационный (% от должного)</i>		
Медиана	95,0	97,0
Минимум–максимум	76,5–156,5	61,2–163,5
<80%, n (%)	2 (0,3)	35 (1,0)
≥80–<100%, n (%)	371 (64,1)	2081 (57,9)
≥100%, n (%)	205 (35,4)	1474 (41,0)
<i>Обратимость по ОФВ₁</i>		
Медиана, % (мл)	15,4 (390)	13,7 (350)
Минимум–максимум, % (мл)	-9–63 (-280–1680)	-20–92 (-480–2510)

Примечание. Отсутствующие данные не показаны (<0,5%).

качестве предпочтительной базисной терапии на ступени 1 у взрослых и подростков [1, 27].

Ограничением данного анализа является прежде всего его ретроспективный характер. Также нельзя исключить наличие систематической ошибки, которая могла предрасполагать к селекции в российских центрах пациентов без базисной терапии. Тем не менее наша работа основана на результатах многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования с большим числом участников, что повышает достоверность сделанных выводов.

При планировании данного анализа авторы не ставили перед собой цели оценить достоверность различий между Россией и остальными странами, а основная цель состояла в получении пилотных данных по России для генерации гипотез и планирования дальнейших исследований.

Для валидации гипотезы о зависимости между недостаточно активной терапией при легкой БА и повышенным риском ТО может быть полезным проспективное исследование достаточной мощности, специально спланированное для изучения контроля БА и частоты ТО при разной терапии у пациентов с легкой БА в России.

Заключение

Пациенты с легкой БА из России практически не отличались от популяции остальных стран исследования SYGMA2 по демографическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания, хотя их показатели спирометрии

были несколько хуже. Исходно пациенты с легкой БА из России реже получали регулярное базисное лечение и имели контроль симптомов, при этом была больше доля пациентов, которые использовали только КДБД и не достигали контроля БА. Отношение этих подгрупп в России составило 48/52%, а в остальных странах – 55/45%. Также в российской популяции существенно выше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах.

Таким образом, в России наблюдаются позднее назначение базисной терапии ИГКС больным легкой БА и избыточное использование КДБД, что приводит к недостаточному контролю симптомов и повышает риск тяжелых обострений. Необходимо более активное внедрение дифференцированных подходов к противовоспалительной терапии, начиная со ступени 1, в том числе с использованием ИГКС-содержащей терапии – регулярной и/или по потребности.

Конфликт интересов. З.Р. Айсанов: исследовательские гранты и гонорары от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva. С.Н. Авдеев: образовательные гранты и гонорары от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis. В.В. Архипов: исследовательские гранты и гонорары от Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Teva. А.С. Белевский: образовательные гранты от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline. Н.А. Вознесенский: гонорары от AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline.

Список сокращений

АЛР – антагонист лейкотриеновых рецепторов
БА – бронхиальная астма
Буд/Фор – будесонид/формотерол
ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
КДАХ – короткодействующий антихолинергик
КДБД – короткодействующий бронходилататор

КДБА – короткодействующий β_2 -агонист
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ТО – тяжелое обострение
SYGMA (SYmbicort Given as needed in Mild Asthma) – Симбикорт по потребности при легкой астме

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2019 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>. Accessed: 08.03.2021.
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: An expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
3. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J*. 2002;325(7361):411-4. doi: 10.1136/bmj.325.7361.411
5. Liard R, Leynaert B, Zureik M, et al. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J*. 2000;16(4):615-20. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16d08.x
6. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme En France Selon Les Stades de Sévérité, 2000. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/268413581>. Accessed: 08.06.2020.
7. Bloom CI, Nissen F, Douglas JJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210650
8. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;6:87-93 [Arkhipov VV, Grigoryeva EV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;6:87-93 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
9. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1). doi: 10.1186/s12890-017-0409-3
10. Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, et al. The relationship between combination inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist use and severe asthma exacerbations in a diverse population. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1274. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.974
11. Bärnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68. doi: 10.4187/respcare.03200
12. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002;57(10):880-4. doi: 10.1136/thorax.57.10.880
13. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6. doi: 10.1056/NEJM200008033430504
14. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given "as needed" in mild asthma: Study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017;18(1). doi: 10.1186/s13063-016-1731-4
15. Lipworth B, Chan R, Chris, Kuo R. Anti-inflammatory reliever therapy for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:13-5. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.002
16. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744-53. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2
17. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-36. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC
18. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):32-42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9
19. Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. Combination corticosteroid/ β -agonist inhaler as reliever therapy: A solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):39-41. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.053
20. Haastela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. *Eur Respir J*. 2006;28(4):748-55. doi: 10.1183/09031936.06.00128005
21. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-76. doi: 10.1056/NEJMoa1715274
22. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-87. doi: 10.1056/NEJMoa1715275
23. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312
24. Cooper BG, Stocks J, Hall GL, et al. The global lung function initiative (GLI) network: Bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe*. 2017;13(3):e56-e64. doi: 10.1183/20734735.012717
25. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4). doi: 10.1183/13993003.01872-2019
26. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An Overview of Short-Acting β_2 -Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther*. 2020;37(3):1124-35. doi: 10.1007/s12325-020-01233-0
27. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: An update in GINA 2019. *Respir Res*. 2019;20(1). doi: 10.1186/s12931-019-1159-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Часть 1. Период разгара клинических проявлений

Е.Р. Мескина^{✉1}, Е.Е. Целипанова¹, М.К. Хадисова¹, Л.А. Галкина¹, Т.В. Сташко²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница», Домодедово, Россия

Аннотация

Цель. Определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) и *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 (5×10^7 КОЕ) для лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов, не имеющих тяжелых факторов риска.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное проспективное исследование включены 100 пациентов старше 18 лет с площадью поражения легких на компьютерной томограмме не более 75%. РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки обнаружена (методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции) у 72% участников. Диагностика COVID-19, стандартное обследование и лечение проведены согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, версия 8 от 03.09.2020. В публикации представлены результаты применения *B. bifidum* 1 по 3 капсулы 2 раза в день в течение 10 дней.

Результаты. У получавших *B. bifidum* 1 к 10-му дню лечения частота слабости была меньше на 32% (отношение шансов – ОШ 0,25 [95% доверительный интервал – ДИ 0,11–0,59]), гипоосмии/дисгевзии – на 22% (ОШ 0,40 [0,17–0,90]), кашля – на 24% (ОШ 0,38 [0,17–0,84]). Пробиотик *B. bifidum* 1 сокращал продолжительность слабости на 3 дня [1,1–4,9], гипоосмии/дисгевзии – на 3,2 дня [1,3–5,1], кашля – на 1,9 дня [0,4–3,4], затрудненного дыхания – на 1,8 дня [0,7–2,7], диареи – на 1,7 дня [0,1–3,5]; снижали риск антибиотикоассоциированной диареи на 20% (ОШ 0,18 [0,05–0,68]). Дополнительное лечение требовалось реже на 24% ($p=0,005$). Не выявлено побочных действий *B. bifidum* 1.

Заключение. Применение сорбированных *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) улучшало самочувствие пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией средней тяжести и сокращало продолжительность диарейного синдрома в короткие сроки. Профиль безопасности их применения был высоким. Необходимы дополнительные исследования для уточнения противовоспалительных эффектов сорбированного пробиотика.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, лечение, сорбированные пробиотики, бифидобактерии, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3

Для цитирования: Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Хадисова М.К., Галкина Л.А., Сташко Т.В. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 456–464. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200835

ORIGINAL ARTICLE

Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period

Elena R. Meskina^{✉1}, Elena E. Tselipanova¹, Marima K. Khadisova¹, Lidiya A. Galkina¹, Tatyana V. Stashko²

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Dovodovo Central Town Hospital, Dovodovo, Russia

Abstract

Aim. To determine the clinical efficacy and safety of the sorbed probiotics *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) and *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) in combination with *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2 in adult patients without severe risk factors.

Materials and methods. An open, randomized prospective study included 100 patients (45 men, 55 women), aged 18 to 60 years without risk factors for severe COVID-19 with pneumonia confirmed by computed tomography, and an area of lung lesion no more than 75% (moderate forms). SARS-CoV-2 RNA in nasal and oropharyngeal swabs (RT-PCR) was detected in 72% of the participants, in the rest it was highly probable in terms of the aggregate parameters. Diagnostics of COVID-19 and its severity, the appointment of a standard examination and treatment were carried out in accordance with the Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of Russia, version 8 of 09.03.2020. This publication presents the results of using *B. bifidum* 1 (3 capsules twice a day for 10 days) during the peak of clinical manifestations (in a hospital).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мескина Елена Руслановна – д.м.н., зав. отд-нием детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Тел.: +7(916)121-61-72; e-mail: meskinaelena@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1960-6868

Целипанова Елена Евгеньевна – к.м.н., ст. науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-0586-8402

Хадисова Марима Касумовна – к.м.н., науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0001-8293-6643

Галкина Лидия Алексеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-0052-2867

Сташко Татьяна Владимировна – врач-инфекционист инфекционного отд-ния ДЦГБ. ORCID: 0000-0001-9654-9863

[✉]Elena R. Meskina. E-mail: meskinaelena@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1960-6868

Elena E. Tselipanova. ORCID: 0000-0002-0586-8402

Marima K. Khadisova. ORCID: 0000-0001-8293-6643

Lidiya A. Galkina. ORCID: 0000-0002-0052-2867

Tatyana V. Stashko. ORCID: 0000-0001-9654-9863

Results. In those who received sorbed *B. bifidum* 1, by the 10th day of treatment, the frequency of weakness was 32% lower (RR 0.55 [95% CI 0.24–0.73], OR 0.25 [0.11–0.59]); hyposmia/dysgeusia – by 22% (RR 0.42 [0.05–0.65], OR 0.40 [0.17–0.90]) and cough – by 24% (RR 0.39 [0.07–0.60], OR 0.38 [0.17–0.84]). *B. bifidum* 1 reduced the average duration of weakness by 3 days [1.1–4.9], hyposmia/dysgeusia by 3.2 days [1.3–5.1], cough by 1.9 days [0.4–3.4], dyspnea – by 1.8 days [0.7–2.7], diarrhea – by 1.7 days [0.1–3.5]; reduced the risk of antibiotic-associated diarrhea by 20% (RR 0.77 [0.24–0.93], OR 0.18 [0.05–0.68]). Due to the deterioration of the condition and the increase in the symptoms of respiratory failure, additional treatment was required less often by 24% ($p=0.005$). After the end of the intervention, the frequency of virologic debridement, levels of CRP, leukocytes, lymphocytes, platelets and the degree of lung damage on computed tomography did not statistically differ in the compared groups. No side effects of *B. bifidum* 1 (5×10^8 KOE) have been identified.

Conclusion. The use of sorbed *B. bifidum* 1 (5×10^8 KOE) improved the well-being of patients without risk factors with moderate viral (SARS-CoV-2) pneumonia and reduced the duration of diarrheal syndrome in a short time. The safety profile of their use was high. More research is needed to clarify the anti-inflammatory effects of the sorbed probiotic.

Keywords: COVID-19, pneumonia, treatment, probiotics, bifidobacteria, lactobacilli, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3

For citation: Meskina ER, Tselipanova EE, Khadisova MK, Galkina LA, Stashko TV. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 456–464. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200835

Введение

Пандемия, вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом, является одной из самых серьезных текущих проблем здравоохранения во всем мире. В условиях глобальной чрезвычайной ситуации срочно необходимы безопасные и эффективные методы лечения COVID-19 (новой коронавирусной болезни). Однако имеющиеся доказательства все еще не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности или неэффективности каких-либо противовирусных или иммуномодулирующих препаратов [1]. Обновленные метаанализы и системные обзоры результатов применения этиотропных и патогенетических средств лечения COVID-19 до сих пор представляют неопределенную информацию [2–4]. Вместе с тем спектр методов лечения быстро актуализируется, и поиск оптимальных схем лечения продолжается. К настоящему моменту зарегистрировано или проводится свыше 2800 клинических испытаний [5].

Одной из привлекательных терапевтических мишеней при COVID-19 может быть манипуляция микробиотой с применением пре- и пробиотиков, принимая во внимание их высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. Опубликовано несколько всеобъемлющих обзоров, которые анализируют важные перекрестные ассоциации кишечной и респираторной микробиоты по оси «кишечник – легкие», обсуждают возможность нескольких путей потенциального взаимодействия между SARS-CoV-2, кишечным микробиомом, экспрессией ангиотензинпревращающего фермента-2 – рецептора вируса – в тонкой и толстой кишке, воспалением, гипериммунным воспалением и коагулопатией [6–8]. По имеющимся экспериментальным данным, состав кишечной микробиоты может определять вероятность развития и тяжесть клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 [9–11]. Определение возможного участия микробиома при COVID-19 по нескольким молекулярным механизмам у пациентов с тяжелыми факторами риска подробно рассмотрено в крупном обзоре J. Segal и соавт. [6], а вероятная способность пробиотиков профилировать COVID-19 в качестве неспецифических иммуномодуляторов – в обзорах K. Gohil и соавт. и D. Larenas-Linnemann и соавт. [12, 13]. На сайте ClinicalTrials.gov (режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>) зарегистрировано 10 клинических исследований потенциальной пользы различных пробиотиков при COVID-19 (на стадии рекрутирования участников), что является доказательством внимания научного сообщества к этому вопросу.

Мы представляем результаты исследования эффективности и безопасности российских сорбированных пробиотиков в комплексной терапии среднетяжелой формы

пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Отчет о результатах 1-й части исследования (в период разгара клинических проявлений) представлен в настоящей публикации.

Цель исследования – определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 KOE) и *B. bifidum* 1 (5×10^7 KOE) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 (5×10^7 KOE) в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов, не имеющих тяжелых факторов риска.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное контролируемое исследование в двух параллельных группах. В исследование включены 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированных в профильный стационар с пневмонией среднетяжелого течения, вызванной SARS-CoV-2, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Для того чтобы оценить эффективность пробиотиков на течение диарейного синдрома при COVID-19, в группы вмешательства и контроля рандомизированы по 30 пациентов без диарейного синдрома и по 20 пациентов с таковым.

Диагноз пневмонии устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, версия 8.0 от 03.09.2020 (соответствуют последней версии 10.0 [1]), на основании результатов компьютерной томографии (КТ). В исследование включены пациенты с подтвержденной (ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки обнаружена) или высоковероятной COVID-19 (при наличии совокупности данных: контакт с больным COVID-19, характерные изменения в легких на компьютерной томограмме, лимфоцитоз $\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$) и с коморбидностью по индексу Чарлсона CIRS-G [14] не более 3 баллов. Критериями исключения были высокий риск тяжелой формы болезни и летального исхода [1], тяжелое состояние на скрининге, сатурация крови кислородом $\text{SpO}_2 < 85\%$, площадь поражения легких $> 75\%$, показания для проведения инвазивной искусственной вентиляции легких. Степень поражения легких оценивали по шкале КТ 1–4. Кислородозависимость определяли как нарастание гипоксемии (снижение сатурации крови кислородом от исходного уровня) в течение 15–30 мин после прекращения оксигенации. Наличие диареи оценивали визуально по изменению консистенции стула (по Бристольской шкале) по отношению к предыдущему периоду. Диареей считали тип стула 6 и 7 вне зависимости от частоты дефекаций в сутки. Основное лечение и стандартное обследо-

Таблица 1. Шкала балльной оценки клинического состояния пациента в период лечения в стационаре

Симптом	Баллы				
	0	1	2	3	4
Лихорадка	≤36,9	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39	–
Слабость	Нет	Умеренная быстрая утомляемость	Сильная, невозможно двигаться	–	–
Затрудненное дыхание	Нет	При физической нагрузке	В покое	–	–
ГБ	Нет	Легкая или умеренная, периодически	Сильная постоянно	–	–
Гипоосмия/дисгевзия	Нет	Чувствуются вкус и запах, но слабые запахи не определяются	Полное отсутствие ощущений запахов и вкуса	–	–
Частота дыханий в минуту	≤29	30–39	≥40		
Частота сердечных сокращений	60–89	90–99	≥100	≤60	
SpO ₂ , %	≥96	91–95	≤90	–	–
Кислородозависимость	Нет	Есть	–	–	–
Аускультативные изменения в легких	Нет	Есть	–	–	–
Кашель	Нет	Редкий	Частый влажный	Частый малопродуктивный	Частый сухой
Консистенция стула. балл про Бристольской шкале	≤4	5	6	7	–
Другие гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, боли в животе)	Нет	1 жалоба	2 жалобы	3 жалобы	–

дование проводили согласно рекомендациям Минздрава России, версия 8.0, актуальная на тот период. В момент госпитализации всем пациентам назначены гидроксихлорохин + азитромицин + цефтриаксон, оксигенация, симптоматическое лечение (жаропонижающие, антикоагулянты). Тоцилизумаб, кортикостероиды, лопинавир/ритонавир на скрининге не разрешены.

Состояние пациентов и весь комплекс симптомов фиксировали ежедневно. Дополнительно выраженность симптомов и их сумму для каждого пациента оценивали по балльной шкале на скрининге на 3, 5, 7 и 10-й день лечения (табл. 1).

После скринирования, получения данных, подтверждающих наличие или отсутствие диареи, и рандомизации пациенты из группы вмешательства получали следующую схему лечения сорбированными пробиотиками (пробиотическая схема – ПС). На период лечения в стационаре назначались сорбированные *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ, СББ), по 3 капсулы 2 раза в день внутрь курсом 10 дней, после этого с 11-го дня лечения (в том числе в период амбулаторного наблюдения) – сорбированные *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 (СББЛП), 5×10^7 КОЕ каждого штамма, по 2 порошка 3 раза в день 14 дней. Схема применялась вне зависимости от сроков выписки из стационара и не прерывалась. При выписке из стационара препарат СББЛП

выдавался пациентам на руки в количестве, необходимом для завершения курса лечения. Они отмечали в дневниках факт приема/пропуска приема порошков СББЛП. Оценка состояния пациентов проведена путем телефонного контакта на 15 ± 1 день (последний день приема СББЛП). Дневники пациентов собраны на 30 ± 1 день после завершения курса СББ (или через 15 ± 1 день после завершения ПС). Через 15 дней после завершения ПС качество жизни пациентов оценено по опроснику Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [15].

Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 [Пробифор® (РУ ЛС-002558, ООО «Аван», Россия)] содержит в капсуле *B. bifidum* 1 не менее 500 млн колониеобразующих единиц (5×10^8 КОЕ), сорбированных на активированном угле, лактозы моногидрат до 0,20 г. Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 [Флорин® форте (РУ ЛС-002119, ООО «Аван», Россия)] содержит не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) каждого штамма, лактозы моногидрат – до 0,85 г. СББ и СББЛП назначались согласно инструкциям по применению.

Пациенты обследовались дважды: на скрининге и на 10-й день лечения. Комплекс обязательного обследования включал общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, КТ органов грудной клетки, мазок из носа и ротоглотки для определения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции

Таблица 2. Клиническая характеристика групп вмешательства и контроля

Показатель	Группа вмешательства, <i>n</i> =50	Группа контроля, <i>n</i> =50	Достоверность, <i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i> [25–75%]	55,5 [41–56]	48,0 [41–54]	0,722
Мужчины, <i>n</i> (%)	22 (28)	23 (27)	0,841
Женщины, <i>n</i> (%)	44 (56)	46 (54)	
РНК SARS-CoV-2+, <i>n</i> (%)	34 (68)	38 (76)	0,373
Лихорадка, <i>n</i> (%)	48 (96)	49 (98)	0,558
Слабость, <i>n</i> (%)	50 (100)	50 (100)	1,0
ГБ, <i>n</i> (%)	30 (60)	36 (72)	0,206
Гипоосмия/дисгевзия, <i>n</i> (%)	35 (70)	27 (54)	0,100
Кашель, <i>n</i> (%)	50 (100)	49 (98)	0,315
Затрудненное дыхание, <i>n</i> (%)	38 (76)	36 (72)	0,649
Хрипы в легких, <i>n</i> (%)	13 (26)	18 (36)	0,280
Тахикардия, <i>n</i> (%)	23 (46)	29 (58)	0,230
SpO ₂ <96%, <i>n</i> (%)	17 (34)	12 (24)	0,221
КТ1, <i>n</i> (%)	10 (20)	8 (16)	0,873
КТ2, <i>n</i> (%)	24 (48)	25 (50)	<i>df</i> =2
КТ3, <i>n</i> (%)	16 (33)	17 (34)	0,558
Боли в животе, <i>n</i> (%)	1 (2)	2 (4)	0,647
Тошнота и/или рвота, <i>n</i> (%)	2 (4)	3 (6)	
Диарея, <i>n</i> (%)	20 (40)	20 (40)	1,0
Лейкопения, <i>n</i> (%)	18 (36)	12 (24)	0,191
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	5,21±2,07	5,28±1,90	0,868
Лимфоцитопения, <i>n</i> (%)	33 (66)	41 (82)	0,069
в том числе <1,0×10 ⁹ /л	12 (24)	11 (22)	0,813
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	1,48±0,61	1,40±0,54	0,474
Тромбоцитопения, <i>n</i> (%)	28 (56)	23 (46)	0,318
в том числе <100×10 ⁹ /л	2 (4)	3 (6)	0,647
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	192,7±89,4	193,2±69,2	0,973
СРБ повышен, <i>n</i> (%)	47 (94)	48 (96)	0,647
в том числе >100 мг/л	15 (30)	17 (34)	0,669
СРБ, мг/л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	63,3±40,5	71,2±43,1	0,362
Суммарный балл выраженности симптомов, <i>M</i> ± <i>SD</i>	13,1±3,1	13,0±3,4	0,902
День болезни на момент вмешательства, <i>M</i> ± <i>SD</i>	6,9±3,3	7,7±3,3	0,182

Примечание. При сравнении качественных показателей использован критерий χ^2 , количественных – *t*-критерий Стьюдента.

(использовалась диагностическая тест-система, предназначенная для рутинной диагностики в стационаре). Учитывались результаты определения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки на предгоспитальном этапе лечения.

Исследование проведено согласно правилам ICH GCP E6 и требованиям Хельсинкской декларации, в соответствии с ГОСТ Р 52379–2005. Протокол и текст информированного согласия одобрены независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (№9 от 1 сентября 2020 г.).

В группу вмешательства и контроля рандомизированы по 50 участников, из них 30 – без диарей, 20 – с диареей. Курс СББ (10 дней) закончили все пациенты (100%), поэтому в анализ его эффективности в период разгара проявлений болезни включены все пациенты. В период амбулаторного

наблюдения выбыли 6 (6%) пациентов из-за потери связи. Оценка эффективности полной ПС и качества жизни через 15 дней после нее проведена на материалах наблюдения и обследования 94 пациентов. Результаты применения СББ представлены в настоящей публикации, а полной ПС – в последующей.

В качестве первичных критериев эффективности принята частота регистрации основных симптомов болезни на 7 и 10-й день вмешательства, отрицательных результатов определения РНК SARS-CoV-2 на 10-й день. Вторичные критерии эффективности – средняя продолжительность симптомов, частота нормальных значений С-реактивного белка (СРБ), положительная динамика поражения легких по итогам КТ на 10-й день лечения. Учитывали все возможные побочные действия и нежелательные явления во взаимос-

Таблица 3. Частота (%) основных симптомов пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в группах вмешательства и контроля на день лечения

Симптомы	Частота регистрации симптомов на день лечения														
	скрининг			3-й день			5-й день			7-й день			10-й день		
	СББ, %	контроль, %	p, χ^2	СББ, %	контроль, %	p, χ^2	СББ, %	Контроль, %	p, χ^2	СББ, %	Контроль, %	p, χ^2	СББ, %	Контроль, %	p, χ^2
Лихорадка	96	98	0,154	32	54	0,030	18	30	0,161	8	18	0,138	0	0	1,0
Слабость	100	100	1,0	96	100	0,154	84	100	0,004	60	90	<0,001	26	58	0,002
Гипоосмия/дисгевзия	70	54	0,100	84	74	0,220	78	64	0,123	50	60	0,315	30	52	0,026
Кашель	100	98	0,315	100	96	0,154	100	96	0,154	80	92	0,084	38	62	0,017
ГБ	60	72	0,206	32	68	<0,001	18	50	<0,001	10	30	0,013	0	14	0,007
Затрудненное дыхание	76	72	0,649	48	66	0,070	22	46	0,012	12	32	0,016	2	12	0,051
Диарея	40	40	1,0	6	28	<0,001	0	26	<0,001	2	22	0,003	0	20	<0,001
SpO ₂ <95	34	24	0,271	6	14	0,229	6	12	0,295	2	12	0,051	2	8	0,148
Кислородозависимость	4	4	1,0	2	2	1,0	2	6	0,308	2	6	0,308	0	4	0,154

Примечание. Группа вмешательства (группа СББ) – $n=50$; группа контроля – $n=50$.

вязи с применением ПС. Если при наблюдении отмечалось прогрессирующее течение пневмонии, требующее в интересах пациента назначения иммуномодулирующей терапии (кортикостероиды, тоцилизумаб), эти случаи не исключались из анализа. Частота необходимости такой терапии учитывалась в качестве одного из критериев эффективности ПС.

Группы вмешательства и контроля по клиническим характеристикам сопоставимы (табл. 2). Преобладала умеренная степень поражения легких.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). Проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента (для двух независимых групп), парного t-критерия Стьюдента (для двух зависимых переменных) и однофакторного дисперсионного анализа (для сравнения нескольких групп одновременно) с последующим расчетом достигнутых уровней значимости (критерий наименьшей значимой разности). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти, а также критерий Макнемара при сравнении динамики качественно признака. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, доли, разности средних и долей. Если ДИ разности средних не содержал ноль, отличия между группами считали значимыми.

Для оценки величины эффекта терапии использовались критерии риска пользы и вреда: частота события в группах лечения и контроля, ОР события в сравниваемых группах, сокращение относительного риска, сокращение абсолютного риска, число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход, отношение шансов (ОШ) события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах с расчетом ДИ. ОШ<1 свидетельствует о снижении риска, ОШ=1 – об отсутствии эффекта, ОШ>1 – об увеличении риска.

Результаты

Частота основных симптомов заболевания на день вмешательства представлена в табл. 3. Существенная разница динамики лихорадки и кислородозависимости в сравниваемых группах отсутствовала, однако головная боль (ГБ) и диарея значительно реже регистрировались у получавших СББ (к 3-му дню). Слабость и затрудненное дыхание пациенты группы вмешательства ощущали реже уже к 5-му дню, а гипоосмию/дисгевзию – к 10-му. В этой временной точке лихорадка и признаки дыхательной недостаточности (недостаточное насыщение капиллярной крови кислородом, затрудненное дыхание и кислородозависимость) отсутствовали у подавляющего большинства наблюдавшихся пациентов. Однако слабость, гипоосмия/дисгевзия и кашель сохранялись долго. Более 1/2 пациентов контрольной группы имели эти симптомы в эти сроки. На 10-й день лечения у всех пациентов группы вмешательства стул был нормальным, тогда как у 20% из группы контроля его характер был патологическим (см. табл. 3). В целом симптомы, характеризующие общее состояние пациентов, кашель и диарея в последней временной точке оценки эффективности отмечены значительно реже, если в комплексной терапии применялись СББ (см. табл. 3).

В связи с длительной упорной лихорадкой в совокупности с усилением признаков воспалительной реакции

Таблица 4. Критерии сокращения частоты симптомов к 10-му дню в группах вмешательства и контроля

Симптомы	ЧИЛ/95% ДИ	ЧИК/95% ДИ	САР/95% ДИ	СОП/95% ДИ	ОШ/95% ДИ	ЧБНЛ/95% ДИ	<i>p</i> , χ^2
Слабость	26,0/ 14,6–40,3	58,0/ 43,2–71,8	0,32/ 0,14–0,50	0,55/ 0,24–0,73	0,25/0,11–0,59	3,13/1,98–7,30	0,002
ГБ	0	14,0/5,8–26,7	0,14/ 0,04–0,24	–	–	7,14/4,23–22,8	0,007
Гипоосмия/дисгевзия	30,0/ 17,9–44,6	52,0/ 37,4–66,3	0,22/ 0,03–0,41	0,42/ 0,05–0,65	0,40/ 0,17–0,90	4,54/ 2,45–31,17	0,026
Кашель	38,0/ 24,7–52,8	62,0/ 47,2–75,4	0,24/ 0,05–0,43	0,39/ 0,07–0,60	0,38/ 0,17–0,84	4,17/ 2,32–20,11	0,017
Диарея	0	20,0/ 10,0–33,7	0,2/0,09–0,31	–	–	5,0/3,22–11,22	<0,001
Антибиотико-ассоциированная диарея	6,0/1,3–16,6	26,0/ 14,6–40,3	0,2/0,06–0,34	0,77/ 0,24–0,93	0,18/ 0,05–0,68	5,0/3,0–16,20	0,007

Примечание. ЧИЛ – частота исходов в группе лечения, ЧИК – частота исходов в группе контроля, САР – сокращение абсолютного риска, СОП – сокращение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход.

Таблица 5. Критерии качественной значимости статистических отличий длительности симптомов в группах вмешательства и контроля

Симптомы	Статистические показатели							
	средняя длительность		дисперсия		Разница средних	95% ДИ нижний	95% ДИ верхний	p, t
	группа вмешательства	группа контроля	группа вмешательства	группа контроля				
Слабость	8,4	11,4	9,35	13,06	3	1,1	4,9	<0,001
ГБ	4,1	6,1	4,81	13,56	2	-0,1	4,1	0,011
Гипоосмия / гипогевзия	7,2	10,4	4,45	9,58	3,2	1,3	5,1	<0,001
Кашель	9,4	11,3	5,54	8,02	1,9	0,4	3,4	<0,001
Затрудненное дыхание	4,7	6,5	5,29	8,41	1,8	0,7	2,7	0,004
Хрипы в легких	2,6	4,1	6,76	4,41	1,5	-0,4	3,0	0,024
Диарея	1,8	3,5	0,17	2,35	1,7	0,1	3,5	<0,001
Койко-день	11,5	12,8	9,07	9,02	1,3	-0,9	3,9	0,039

Примечание. *t* – критерий Стьюдента.

и/или нарастанием симптомов дыхательной недостаточности дополнительное лечение потребовалось 12 и 36% пациентов ($p=0,005$), т.е. реже в группе вмешательства. В том числе инфузии тоцилизумаба выполнены 10 и 18% пациентов, получавших и не получавших СББ соответственно ($p=0,250$). Замена цефтриаксона на левофлоксацин проведена в 2 и 18% случаев соответственно ($p=0,008$). Перевод на искусственную вентиляцию легких не потребовался ни одному участнику исследования. Нарастание площади поражения легких на контрольной КТ зарегистрировано у 6 и 20% пациентов в сравниваемых группах ($p=0,041$). Не установлено статистической разницы разнонаправленной динамики данных КТ в зависимости от вида лечения, за исключением нарастания очагов консолидации у получавших СББ ($p=0,015$).

Следует отметить, что у 6 и 26% больных на 5–7-й день лечения отмечена умеренной выраженности диарея *de novo*, которая расценена как антибиотикоассоциированная, причем значительно реже – у получавших СББ ($p=0,007$).

Повторное выделение РНК SARS-CoV-2 зарегистрировано у 14 и 22% пациентов в сравниваемых группах соответственно ($p=0,298$).

Критерии величины эффекта СББ к 10-му дню лечения отображены в **табл. 4**. Из нее видно, что в момент окончания 1-го этапа ПС слабость, ГБ, гипоосмия/дисгевзия, кашель и диарея встречались реже в группе вмешательства на 14–32%. Величина эффекта СББ проверена с использованием 95% ДИ для разницы средних, что позволило исключить слабые эффекты (**табл. 5**). С 95% вероятностью можно судить о том, что назначение СББ существенно уменьшало продолжительность слабости, гипоосмии/дисгевзии, кашля, затрудненного дыхания и диареи (95% ДИ не содержит ноль). И несмотря на то, что к 10-му дню жалобы на затрудненное дыхание в группах не отличались по частоте, тем не менее их длительность была короче в среднем на 1,5 дня (**см. табл. 3, 5**).

В конечном итоге интегральный показатель выраженности проявлений болезни в сравниваемых группах был меньше, начиная уже с 3-го дня вмешательства (**рис. 1**).

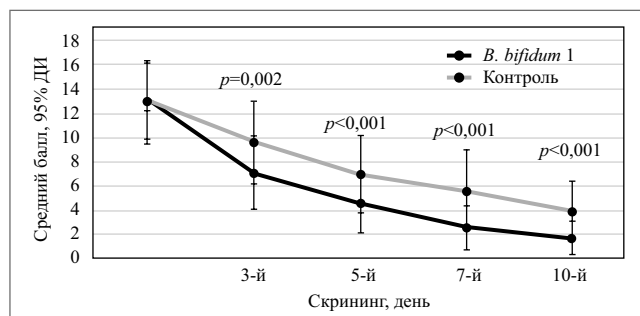


Рис. 1. Средний суммарный балл ($M \pm SD$) выраженности проявлений болезни на день лечения в группах вмешательства и контроля.

В динамике наблюдения отмечено статистически значимое увеличение среднего содержания лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов с одновременным снижением СРБ до $21,2 \pm 15,0$ и $27,3 \pm 20,0$ мг/л ($p > 0,05$) в сравниваемых группах соответственно. Отсутствие разницы между группами подтверждено после стратификации в зависимости от назначения иммуномодулирующих препаратов в связи с прогрессией клинических симптомов.

Стратификация пациентов на четыре группы по наличию диареи (две из них с диареей и без диареи получали СББ, две – не получали) не обнаружила существенных отличий симптомокомплекса COVID-19 у получавших или не получавших СББ как в момент включения в исследование, так и после окончания вмешательства. Разница четырех сравниваемых групп определялась фактом применения СББ. Диарейный синдром не оказал статистического влияния на другие эффекты СББ (данные не приведены).

Не обнаружено каких-либо побочных проявлений назначения СББ. Не регистрировались также клинически значимые нежелательные явления препаратов основной терапии, потребовавшие их замены. Результаты исследования не продемонстрировали негативного влияния азитромицина в составе комплексной терапии на эффекты СББ.

Обсуждение

Несмотря на беспрецедентное количество научных исследований и накопившийся практический опыт, до сих пор отсутствуют лицензированные во всех странах противовирусные средства с безусловно доказанной клинической эффективностью для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Большинство фармакологических вмешательств сопряжено с широким спектром побочных эффектов и неопределенными последствиями для здоровья. Поэтому поиск препаратов с приемлемым профилем безопасности, которые могли бы оказать значимый эффект на течение COVID-19, крайне важен в настоящее время.

Возможность манипулировать микробиотой для достижения терапевтических эффектов научно обоснована в последние годы. Доказательством повышенного интереса к применению пробиотиков при COVID-19 могут быть более 90 публикаций, найденных только в базе данных PubMed.gov (по ключевым словам «probiotics» и «COVID-19»), 17 из которых опубликованы уже в 2021 г. Главным образом работы представляют собой обзоры научной литературы, обосновывающие возможности в этой области. Клинические исследования пока находятся в стадии рекрутинга

участников. Данное исследование – первое законченное научное исследование, оценивающее эффекты сорбированных пробиотиков у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Статистический анализ показал, что СББ уменьшали продолжительность слабости, гипоосмии/дисгевзии, кашля, затрудненного дыхания и диареи. Такая последовательность исчезновения симптомов закономерна для COVID-19 [16], причем жалобы на гипоосмию/дисгевзию обычно ликвидируются позже других [17]. Поэтому представляется, что порядок исчезновения жалоб может быть дополнительным свидетельством более быстрого выздоровления у получавших СББ. Влияние препарата на сроки ликвидации диареи, ассоциированной с COVID-19, и профилактика антибиотикоассоциированной диареи были ожидаемы, принимая во внимание наибольший опыт применения пробиотиков при инфекционных и неинфекционных гастроинтестинальных расстройствах. Быстрое улучшение самочувствия пациентов, получавших СББ, позволяет полагать, что сорбированный пробиотик мог повлиять на субъективную генерацию жалоб при COVID-19.

Имеются сообщения, что жалоба на гипоосмию при COVID-19 достоверно коррелировала с показателями тревожности, но не с показателями носового дыхания [18], а пациенты с гастроэзофагеальными расстройствами и язвенной болезнью желудка чаще сообщали о гипоосмии [19]. Предварительные исследования показали, что частота жалоб на гипоосмию была выше у женщин, чем у мужчин [20], однако объективные оценки нарушения обоняния не подтвердили гендерную зависимость [19].

Ассоциация генерации симптомов COVID-19 с психофизиологическим состоянием пациента обсуждается также на примере восприятия затруднений дыхания. Отмечены диссоциация жалоб на затрудненное дыхание и истинной гипоксемии, несоответствие клинического статуса низкой сатурации кислородом субъективной оценке его недостатка [21]. Повреждение нейронов мозга при COVID-19 может менять восприятие одышки и контроль дыхания [22].

Представляется, что полученные эффекты применения *B. bifidum* 1 в остром периоде заболевания могут быть обусловлены взаимодействием комплекса механизмов по осям «мозг – кишечник» и «кишечник – легкие» [23], включая возможное влияние на функции мозга и структур нервной системы. Но и другие механизмы – продукция сигнальных метаболитов и нейротрансмиттеров, индукция иммунных клеток и модуляция иммунного ответа, снижение системного воспаления, активация системы интерферона [24] – также участвуют в достижении клинической цели. Это вероятно, учитывая, что дисбиоз может опосредовать выраженность воспалительной реакции и способствовать сохранению симптомов COVID-19 [9].

Мы не обнаружили значимых эффектов СББ на динамику СРБ и клеток периферической крови, хотя имеются сведения о такой возможности [25]. Мы не оценивали содержание этих маркеров в промежуточных временных точках между этапом скрининга и окончанием курса терапии. Следовательно, нельзя считать этот вопрос окончательно решенным, поскольку выраженность воспаления при COVID-19 может быть связана через аминокислотные пути с кишечной микробиотой [23]. Не обнаружено также разницы площади поражения легких на компьютерной томограмме между группами вмешательства и контроля в конечной временной точке 1-го этапа ПС, хотя более высокая частота очагов консолидации в легких у полу-

чавших СББ может косвенно подтверждать более позднюю стадию развития пневмонии. Консолидация очагов «матового стекла» нередко встречается на позднем этапе развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [26].

В качестве основного ограничения работы следует признать отсутствие ослепления вмешательства. Не была оценена динамика других маркеров воспаления. Безусловно, интересными могли бы быть результаты изучения уровня цитокинов и других иммунологических показателей пациентов, которые более точно отображали бы потенциальный спектр влияния СББ. Полученные данные о том, что ухудшение рентгенологической картины в легких к 10-му дню лечения у получавших СББ встречалось несколько реже, следует считать предварительными. Эти сведения могут быть поводом перспективной оценки результатов КТ через месяц после СББ, так как рентгенологические изменения при вирусной SARS-CoV-2-пневмонии могут сохраняться долго [27]. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы определить реальный размер противовоспалительного действия СББ и их профилактическую эффективность.

Достаточный для рекомендаций к применению при COVID-19 профиль эффективности и безопасности СББ, вероятно, достигается за счет особой технологии производства – сорбции бифидобактерий на носителе с формированием микроколоний.

Заключение

Включение сорбированных *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ, Пробифор®) в стандартную схему лечения среднетяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с низким индексом коморбидности по Чарлсону к 10-му дню лечения

сокращало частоту слабости на 32% (ОР 0,55 [95% ДИ 0,24–0,73], ОШ 0,25 [0,11–0,59]), гипоосмии/дисгевзии – на 22% (ОР 0,42 [0,05–0,65], ОШ 0,40 [0,17–0,90]) и кашля – на 24% (ОР 0,39 [0,07–0,60], ОШ 0,38 [0,17–0,84%]). Диарея у получавших *B. bifidum* 1 в эти сроки отсутствовала (сокращение абсолютного риска 0,2 [0,09–0,31], $p < 0,001$).

У получавших *B. bifidum* 1 продолжительность слабости была короче на 3 дня [1,1–4,9], гипоосмии/дисгевзии – на 3,2 дня [1,3–5,1], кашля – на 1,9 дня [0,4–3,4], затрудненного дыхания – на 1,8 дня [0,7–2,7], диареи – на 1,7 дня [0,1–3,5].

B. bifidum 1 сокращали риск антибиотикоассоциированной диареи на 20% (ОР 0,77 [0,24–0,93], ОШ 0,18 [0,05–0,68]).

Оценка в двух временных точках (скрининг и 10-й день лечения) содержания СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, площади изменений при КТ органов грудной клетки не обнаружила эффектов *B. bifidum* 1.

ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки на 10-й день лечения выделен у 14% получавших *B. bifidum* 1 и у 22% – в контроле.

Профиль безопасности *B. bifidum* 1 в дозе 5×10^8 КОЕ был высоким, не выявлено каких-либо побочных действий, а также нежелательных явлений стандартной терапии COVID-19. Эффекты достигнуты в условиях применения антибактериальной терапии, включая азитромицин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена и финансировалась в соответствии с договором на проведение научно-исследовательской работы №2629н от 16 июля 2020 г. ООО «Аван» (Россия) с ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Список сокращений

ГБ – головная боль
ДИ – доверительный интервал
КТ – компьютерная томография
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов

ПС – пробиотическая схема
СББ – сорбированные бифидобактерии
СББЛП – сорбированные бифидобактерии *B. bifidum* 1 + *L. plantarum* 8P-A3
СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на: 16.03.2021 [Ministry of Health of the Russian Federation. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Accessed: 16.03.2021 (In Russ.)].
2. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644
3. Artese A, Svicher V, Costa G, et al. Current status of antiviral and druggable targets of SARS-CoV-2 and other human pathogenic coronaviruses. *Drug Resist Updat*. 2020;53:100721. doi: 10.1016/j.drug.2020.100721
4. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ*. 2020;370:m3536 (Update in: *BMJ*. 2020;371:m4852).
5. ВОЗ. Лекарственная терапия при COVID-19. Вариативные рекомендации 20 ноября 2020 года. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y>. Ссылка активна на: 23.01.2020 [WHO. Drug therapy for COVID-19. Variable Recommendations November 20, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y>. Accessed: 23.01.2020 (In Russ.)].
6. Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, et al. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1-14. doi: 10.1177/1756284820974914
7. McIlroy JR, Mullish BH, Goldenberg SD, et al. Intestinal microbiome transfer, a novel therapeutic strategy for COVID-19 induced hyperinflammation?: In reply to, 'COVID-19: Immunology and treatment options', Felsenstein, Herbert McNamara et al. 2020'. *Clin Immunol*. 2020;218:108542. doi: 10.1016/j.clim.2020.108542
8. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;286:198103. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103

9. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
10. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*. 2017;168(5):928-43.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022
11. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276-84. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294
12. Gohil K, Samson R, Dastager S, Dharne M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech*. 2021;11(1):1. doi: 10.1007/s13205-020-02554-1
13. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J*. 2020;13(11):100476. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100476
14. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n
15. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *Sf-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated, 2000.
16. Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1159-84. doi: 10.1080/17446666X.2021.1847640
17. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102889. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102889
18. Kavaz E, Tahir E, Bilek HC, et al. Clinical significance of smell and taste dysfunction and other related factors in COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;1-10. doi: 10.1007/s00405-020-06503-9
19. Vaira LA, Lechien JR, Khalife M, et al. Psychophysical Evaluation of the Olfactory Function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2021;10(1):62. doi: 10.3390/pathogens10010062
20. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889-90. doi: 10.1093/cid/ciaa330
21. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-60. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP
22. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, et al. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;198:106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217
23. Gou W, Fu Y, Yue L, et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *MedRx*. 2020:1-44. doi: 10.1101/2020.04.22.20076091
24. Shahbazi R, Yasavoli-Sharafi H, Alsadi N, et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891. doi: 10.3390/molecules25214891
25. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*. 2017;9(1):20. doi: 10.3390/nu9010020
26. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21. doi: 10.1148/radiol.20200370
27. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):263-8. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией.

Клиническое наблюдение

М.Р. Атабегашвили^{✉1}, Д.Ю. Шекочихин¹⁻³, Г.А. Громыко⁴, Е.С. Першина¹, А.А. Богданова^{1,3}, А.П. Нестеров^{1,3}, А.С. Шилова^{1,3}, М.Ю. Гиляров¹⁻³, А.В. Свет^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия

Аннотация

Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, – это редкая причина обратимой сердечной недостаточности вследствие дисфункции левого желудочка. В статье разобраны механизмы данного заболевания и подходы к терапии кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, представлен клинический случай достижения компенсации явлений недостаточности кровообращения у пациента с дилатацией камер сердца и трепетанием предсердий после восстановления синусового ритма путем катетерной абляции.

Ключевые слова: кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, сердечная недостаточность, трепетание предсердий, электрофизиологическое исследование, катетерная абляция

Для цитирования: Атабегашвили М.Р., Шекочихин Д.Ю., Громыко Г.А., Першина Е.С., Богданова А.А., Нестеров А.П., Шилова А.С., Гиляров М.Ю., Свет А.В. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 465–469. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200803

CASE REPORT

Tachycardia-induced cardiomyopathy. Case report

Maria R. Atabegashvili^{✉1}, Dmitry Yu. Shchekochikhin¹⁻³, Grigory A. Gromyko⁴, Ekaterina S. Pershina¹, Alexandra A. Bogdanova^{1,3}, Alexey P. Nesterov^{1,3}, Alexandra S. Shilova^{1,3}, Mihail Yu. Gilyarov¹⁻³, Alexey V. Svet^{1,2}

¹Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia

Abstract

The tachycardia-induced cardiomyopathy is a rare case of reversible heart failure and left ventricle disfunction. The diagnostic approach and treatment strategy are described in this article. Also the clinical case of heart failure compensation in the patient with left ventricle dilatation and atrial flutter after the reverse to sinus rhythm is after catheter ablation presented.

Keywords: tachycardia-induced cardiomyopathy, heart failure, atrial flutter, catheter ablation

For citation: Atabegashvili MR, Shchekochikhin DY, Gromyko GA, Pershina ES, Bogdanova AA, Nesterov AP, Shilova AS, Gilyarov MY, Svet AV. Tachycardia-induced cardiomyopathy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 465–469. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200803

Нарушения сердечного ритма часто сопутствуют хронической сердечной недостаточности (ХСН), как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако в ряде случаев аритмия, чаще всего предсердная тахикардия, является причиной обратимой дис-

функции ЛЖ. Данное состояние именуется кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, или тахикардиомиопатия (ТКМП). Критерии диагноза ТКМП:

1) несинусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >100 уд/мин;

Информация об авторах / Information about the authors

✉Атабегашвили Мария Рубеновна – врач-кардиолог, ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(916)414-98-21; e-mail: maria.atabegashvili@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-2420-6543

Шекочихин Дмитрий Юрьевич – к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», доц. каф. профилактической и неотложной кардиологии лечебного фак-та, рук. научно-исследовательского отд. кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8209-2791

Громыко Григорий Алексеевич – к.м.н., зав. отд. кардиохирургии (хирургического лечения нарушений ритма сердца) ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». ORCID: 0000-0002-7942-9795

Першина Екатерина Сергеевна – к.м.н., рук. центра лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3952-6865

✉Maria R. Atabegashvili. E-mail: maria.atabegashvili@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-2420-6543

Dmitry Yu. Shchekochikhin. ORCID: 0000-0002-8209-2791

Grigory A. Gromyko. ORCID: 0000-0002-7942-9795

Ekaterina S. Pershina. ORCID: 0000-0002-3952-6865

2) исключение других причин ХСН;

3) полное или частичное восстановление функции ЛЖ после восстановления синусового ритма или достижения целевой ЧСС [1].

Первые описания развития ХСН на фоне тахисистолической формы фибрилляции предсердий (ФП) датированы 1913 г. [2]. Модель развития ТКМП у животных при частой электрокардиостимуляции впервые продемонстрирована в 1962 г. [3]. В дальнейшем в ряде экспериментальных работ оценивалась вероятность развития ТКМП в зависимости от частоты, длительности и локализации стимуляции. Наибольший риск развития ТКМП связан с постоянной частой стимуляцией желудочков [4].

К развитию ТКМП может привести широкий спектр нарушений ритма: ФП, трепетание предсердий, суправентрикулярные тахикардии, желудочковая тахикардия и частая желудочковая экстрасистолия. Точная распространенность ТКМП среди пациентов с ХСН неизвестна в связи со сложностью ее диагностики: основной диагностический критерий – восстановление функции ЛЖ после восстановления ритма. Таким образом, часто диагноз становится очевидным *post factum*.

У пациентов с непрерывно рецидивирующей наджелудочковой тахикардией (>90% ритма в течение суток) ТКМП возникает в 10% случаев [5]. При анализе крупного регистра пациентов с трепетанием предсердий исходное снижение ФВ ЛЖ выявлено в 15% случаев. При этом после выполнения радиочастотной абляции (РЧА) трепетания предсердий у 1/2 (56%) пациентов с исходно сниженной функцией ЛЖ отмечалось ее полное восстановление [6]. По всей вероятности, встречаемость ТКМП составляет 8–10% всех пациентов с постоянными формами предсердных аритмий.

По данным наиболее крупного из опубликованных к настоящему времени регистров ТКМП с включением 189 пациентов, заболевание чаще развивается у мужчин (84%), средний возраст составил 62 года. Наиболее частой аритмией-субстратом ТКМП оказалась ФП (84%) [7].

Сложной клинической задачей является выявление ТКМП как потенциально обратимой причины развития ХСН по типу дилатационной кардиомиопатии у пациентов с персистирующей аритмией. Показано, что диагноз

ТКМП вероятен у таких пациентов при наличии диссоциации между степенью снижения ФВ ЛЖ и его размерами (конечно-диастолический размер – КДР). Так, согласно опубликованным данным, при ФВ ЛЖ<30% и КДР<66 мм ТКМП вероятна с чувствительностью 100% и специфичностью 83% [8]. Отсутствие отсроченного контрастирования в миокарде ЛЖ при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца также может указывать на преимущественно «электрический» генез кардиомиопатии. Нормализация функции ЛЖ обычно регистрируется в течение 14 дней после восстановления ритма [8]. Несмотря на тяжелые нарушения гемодинамики, вплоть до кардиогенного шока, в дебюте заболевания, после восстановления функции ЛЖ прогноз у этих пациентов хороший [7].

РЧА относится к I классу показаний при типичном трепетании предсердий, согласно современным рекомендациям [9]. Опубликованные в 2018 г. результаты исследований CAVANA [10] и CASTLE-AF [11] показали эффективность электрофизиологических методов лечения не только в удержании синусового ритма и снижении выраженности симптомов, но и позволили говорить об улучшении прогноза и преимуществе абляции аритмии перед медикаментозной терапией, в особенности в группе пациентов с нарушениями ритма сердца и сниженной ФВ ЛЖ.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случай ТКМП.

Пациент К., 56 лет, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» в связи с явлениями нарастающей дыхательной недостаточности с направительным диагнозом «тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)». Из анамнеза известно, что около года до госпитализации впервые начал отмечать появление и нарастание слабости, потливости, одышки при умеренных физических нагрузках, однако повседневную нагрузку (подъемы по лестнице, ходьба) большой переносил удовлетворительно. В течение полугода периодически отмечал возникающее учащенное неритмичное сердцебиение. За медицинской помощью не обращался, лекарственные препараты не принимал. Около 2 мес до госпитализации, со слов пациента, переболел простудным заболеванием, сопровождаемым высокой лихорадкой (до 39°C). Лечился амбулаторно. Назначен курс антибиотикотерапии с умеренным положительным

Богданова Александра Андреевна – к.м.н, доц., зав. отд. функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5509-8023

Нестеров Алексей Петрович – к.м.н, доц., рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5602-8809

Шилова Александра Сергеевна – к.м.н., зав. 15-м отд.-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», доц. каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-4092-5222

Гиляров Михаил Юрьевич – д.м.н., проф., зам. глав. врача, зав. кафедрой ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», каф. профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), каф. интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2870-3301

Свет Алексей Викторович – к.м.н., глав. врач ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», доц. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2278-7292

Alexandra A. Bogdanova – Pirogov City Clinical Hospital №1, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5509-8023

Alexey P. Nesterov. ORCID: 0000-0002-5602-8809

Alexandra S. Shilova. ORCID: 0000-0002-4092-5222

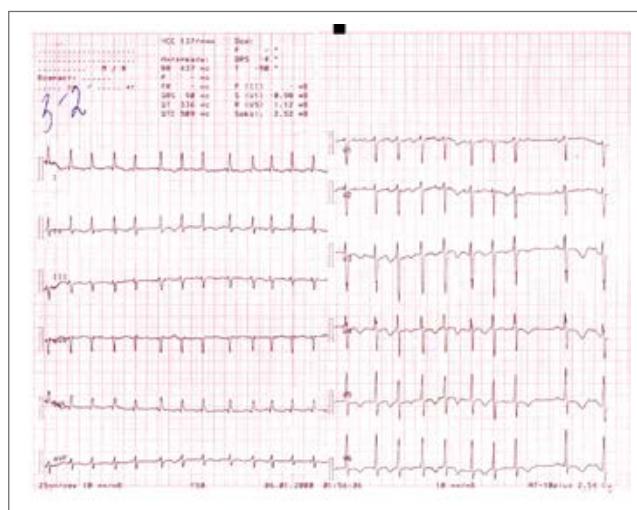
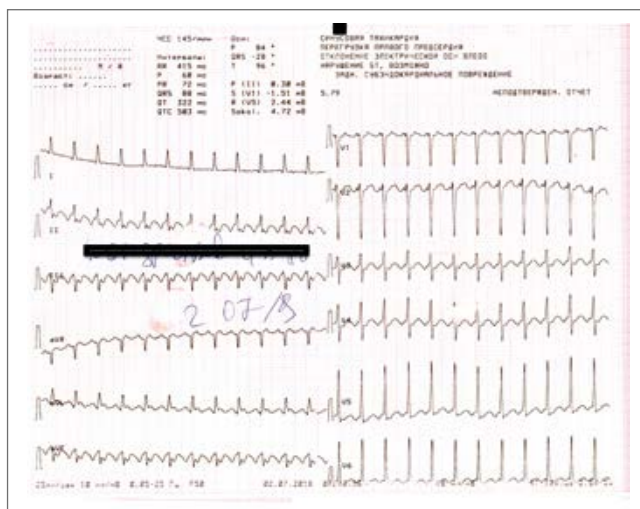
Mihail Yu. Gilyarov. ORCID: 0000-0002-2870-3301

Alexey V. Svet. ORCID: 0000-0002-2278-7292

Таблица 1. Динамика параметров гемодинамики при серии ЭхоКГ-исследований

	До РЧА	1-е сутки после РЧА	Через 4 мес
ФВ ЛЖ, %	33	36	53
КДР, см	6,2	6,1	5,5
КДО, мл	182	174	149
КСО, мл	122	111	69
СДЛА, мм рт. ст.	56	34	28

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, СДЛА – сердечное давление в легочной артерии.

**Рис. 1. ЭКГ при поступлении в стационар: синусовый ритм.****Рис. 3. ЭКГ в стационаре: ФП.****Рис. 2. ЭКГ в стационаре: трепетание предсердий.**

эффектом. В дальнейшем отметил нарастание одышки вплоть до удушья, что и послужило причиной вызова скорой медицинской помощи.

При поступлении в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» состояние пациента расценено как тяжелое. Кожный покров землистого цвета, холодный на ощупь – признаки централизации кровотока. Отеки голеней, стоп. Частота дыхательных движений – 35 в минуту, инспираторная одышка. Сатурация кислорода на атмосферном воздухе 92%. Тоны сердца глухие,

ритм правильный. Пульс на магистральных артериях слабого наполнения, пульс на периферических артериях нитевидный. Артериальное давление (АД) 90/40 мм рт. ст.; ЧСС 78 уд/мин. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет асцита. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуга на 2 см. По мочевого катетеру мочи не получено. ЭКГ при поступлении – синусовый ритм (рис. 1).

В ходе обследования получены следующие данные: при мультиспиральной компьютерной томографии–ангиопульмонографии выявлены признаки субмассивной ТЭЛА, компьютерно-томографические признаки двустороннего гидроторакса, инфильтративных изменений в нижних долях легких с обеих сторон, жидкости в брюшной полости. При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей выявлен окклюзивный тромбоз глубоких вен левой голени как причина ТЭЛА. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в последней определялось умеренное количество свободной жидкости. При эхокардиографии (ЭхоКГ) кроме признаков легочной гипертензии (повышение систолического давления в легочной артерии до 56 мм рт. ст., дилатация правого желудочка до 4,6 см и правого предсердия до 150 мл) выявлена тяжелая дисфункция ЛЖ: его значимая дилатация до 6,2 см со снижением его ФВ до 33%, митральная регургитация 2-й степени, трикуспидальная регургитация 2-й степени. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Таким образом, имело место сочетание изменений по типу дилатационной кардиомиопатии и ТЭЛА. В качестве фактора риска развития последней рассмотрена имеющаяся ХСН.

На серии ЭКГ в стационаре отмечены неоднократные пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий (рис. 2, 3).



Рис. 4. Коронароангиография: интактные коронарные артерии.

При лабораторном обследовании обращал на себя внимание лейкоцитоз до 17 тыс. со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Повышение уровня креатинина до 189 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы до 3165 Ед/л, аспаратаминотрансферазы 4130 Ед/л, билирубин общий до 78 мкмоль/л, билирубин прямой до 24,5 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа до 3700,0 Ед/л, повышение международного нормализованного отношения до 2,73. Поражение печени интерпретировано как ишемический гепатит на фоне малого сердечного выброса, в пользу чего указывало преимущественное повышение лактатдегидрогеназы по сравнению с трансаминазами. В отделении интенсивной терапии инициирована внутривенная инфузия нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени с переводом на ривароксабан в дозировке 30 мг/сут; диуретическая терапия. Сохранялось трепетание предсердий с тахисистолией желудочков. Попытки кардиоверсии безуспешны, аритмия тут же возобновлялась. Терапия амиодароном и β -адреноблокаторами не приводила к снижению ЧСС менее 140 уд/мин. Сохранялись относительно низкие цифры АД, менее 95/60 мм рт. ст. Тем не менее на фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось, разрешились острое почечное повреждение и ишемический гепатит. Одышка сохранялась на уровне II–III функционального класса по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Обсуждались также ишемический, миокардитический генез ХСН. Пациенту проведена коронароангиография: коронарные артерии интактны (**рис. 4**). Пациент ранее перенес вирусную инфекцию, однако отсутствие болевого синдрома, нормальный уровень кардиоспецифических ферментов (тропонин Т менее 50 нг/л), нормальный уровень острофазовых белков, отсутствие длительной лихорадки ставят диагноз миокардита под сомнение. В связи с сохраняющейся тахисистолией трепетания предсердий (до 200 по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), несмотря на проводимую лекарственную терапию, решено провести РЧА.

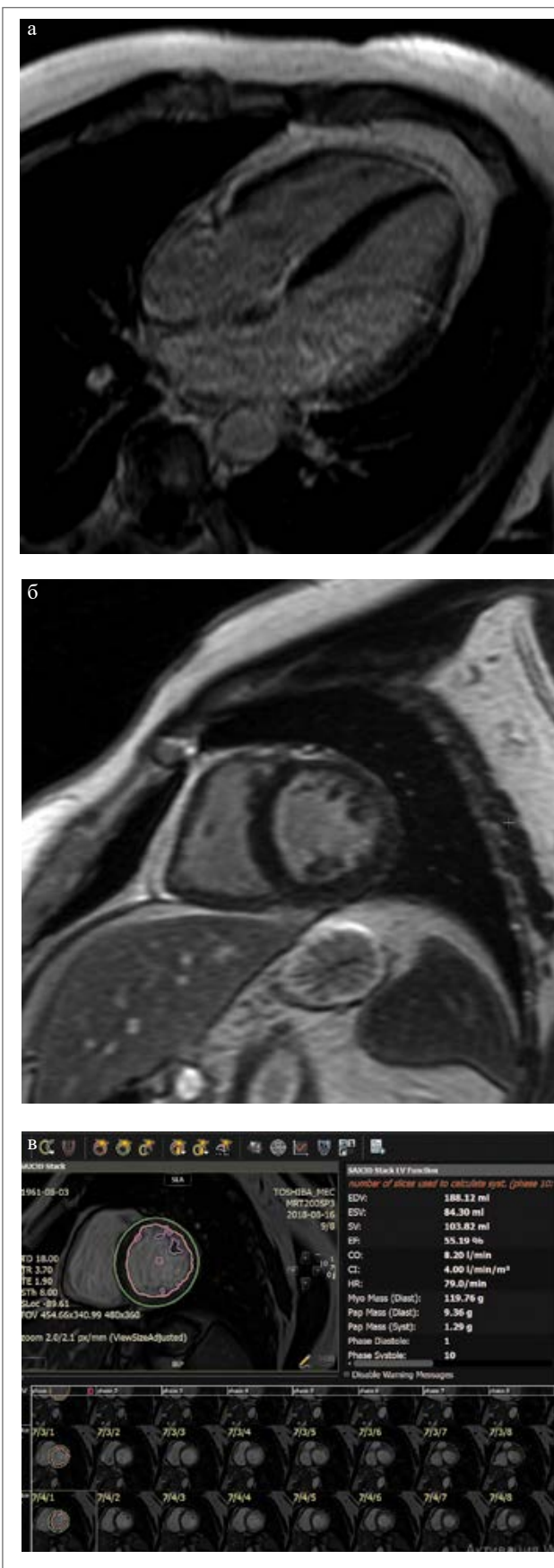


Рис. 5. МРТ сердца: а, б – отсутствие отсроченного контрастирования, в – сохранная ФВ.

В связи с особенностями логистики изначально предполагалось проведение РЧА в другом стационаре с последующей регоспитализацией с целью дальнейшей компенсации ХСН. Проведена процедура эндокардиального электрофизиологического исследования сердца и РЧА типичного трепетания предсердий. Через 1 сут после проведения РЧА отмечалась стабилизация гемодинамики, АД на уровне 120/70 мм рт. ст., одышка менее I функционального класса NYHA, в связи с чем решено продолжить амбулаторное наблюдение. Динамика изменения показателей ЭхоКГ представлена в **табл. 1**. Спустя 5 нед с целью исключения структурной патологии миокарда пациенту проведена МРТ сердца, не выявившая каких-либо патологических изменений (**рис. 5**). Отсутствие отсроченного контрастирования указывало на отсутствие структурных изменений миокарда (поствоспалительного фиброза, постинфарктных рубцов) и преимущественно «электрический» генез ХСН. При дальнейшем наблюдении явления ХСН не рецидивировали на фоне отмены диуретической терапии. В связи с выявленной артериальной гипертензией продолжается терапия

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами, амиодароном и ривароксабаном в дозе 20 мг. В данном случае показанием для длительного приема антикоагулянтов является как вторичная профилактика ТЭЛА, так и нарушения ритма (трепетание и ФП) при значении риска по шкале CHA₂-DS₂-VASc 1 балл (артериальная гипертензия). Пациент смог вернуться к трудовой деятельности. В динамике через 4 мес после проведенного РЧА при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру у пациента в течение всего исследования определялся синусовый ритм с ЧСС 47–103 уд/мин, за сутки зарегистрировано 119 наджелудочковых экстрасистол. Пауз, нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует ТКМП с полным восстановлением функции ЛЖ после восстановления синусового ритма, несмотря на исходные пограничные показатели гемодинамики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

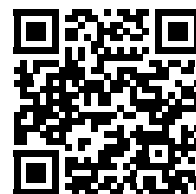
АД – артериальное давление
К/ДР – конечно-диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
РЧА – радиочастотная абляция
ТКМП – тахикардиомиопатия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mohamed H. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). *Libyan J Med*. 2007;2(1):26-9. doi: 10.4176/061226
- Phillips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease. *Am J Med*. 1949;7(4):478-89. doi: 10.1016/0002-9343(49)90397-6
- Greenberg BH. The Medical Management of Chronic Congestive Heart Failure. *Congestive Heart Failure*. 1994;628-44. doi: 10.1007/978-1-4613-8315-4_34
- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1714-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.038
- Cruz FES, Cheriex EC, Smeets JLRM, et al. Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(3):739-44. doi: 10.1016/0735-1097(90)90368-y
- Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):394-401. doi: 10.1002/ejhf.482
- Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2160-72. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.049
- Jeong Y-H, Choi K-J, Song J-M, et al. Diagnostic Approach and Treatment Strategy in Tachycardia-induced Cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008;31(4):172-8. doi: 10.1002/clc.20161
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacfs. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7-86. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.015
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2019



OMNIDOCTOR.RU

Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение

В.В. Фомин, Е.А. Коган, Н.С. Морозова[✉], Н.В. Чичкова, Р.Н. Комаров, Н.О. Курасов, Н.А. Дженжера, В.И. Романова, А.В. Седов, Н.Д. Саркисова, П.А. Шелуха

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Миксома сердца является наиболее часто встречающейся первичной доброкачественной кардиальной опухолью (до 50% всех первичных новообразований сердца). Внедрение в клиническую практику современных визуализирующих методов обследования, в частности таких, как двухмерная эхокардиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, позволяет осуществлять своевременную диагностику миксом. Однако отсутствие специфических клинических проявлений, недостаточная настороженность врачей в отношении данной патологии в связи с редкой встречаемостью могут привести к ошибочному диагнозу. Особенностью представленного случая является достаточно поздняя, в силу ряда обстоятельств, диагностика гигантской миксомы левого предсердия, но с успешным результатом хирургического лечения.

Ключевые слова: миксома, сердце, диагностика, лечение, клинический случай

Для цитирования: Фомин В.В., Коган Е.А., Морозова Н.С., Чичкова Н.В., Комаров Р.Н., Курасов Н.О., Дженжера Н.А., Романова В.И., Седов А.В., Саркисова Н.Д., Шелуха П.А. Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 470–477. DOI: 10.26442/00403660.2021.4.200685

CASE REPORT

Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report

Victor V. Fomin, Evgeniya A. Kogan, Natalia S. Morozova[✉], Natalia V. Chichkova, Roman N. Komarov, Nikolay O. Kurasov, Nadezhda A. Dgenger, Vera I. Romanova, Alexey V. Sedov, Natalia D. Sarkisova, Polina A. Shelukha

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cardiac myxoma is the most common primary benign cardiac tumor (up to 50% of all primary cardiac neoplasms). The implementation of the modern imaging techniques into the clinical practice, particularly, 2D e-chocardiography, computed tomography and magnetic resonance tomography (MRI) results to the prompt diagnosis of the myxoma. However, the absence of specific clinical features, insufficient awareness of this condition among the physicians along with a rare prevalence, may lead to a misdiagnosis. This case report is notable for the relatively late diagnosis of a giant left atrial myxoma due to a number of circumstances but with successful surgical treatment.

Keywords: myxoma, heart, diagnostic, treatment, clinical case

For citation: Fomin VV, Kogan EA, Morozova NS, Chichkova NV, Komarov RN, Kurasov NO, Dgenger NA, Romanova VI, Sedov AV, Sarkisova ND, Shelukha PA. Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (4): 470–477. DOI: 10.26442/00403660.2021.4.200685

Введение

Первичные новообразования сердца, несмотря на их редкость (согласно статистическим данным составляют 0,001–0,02% в структуре кардиальной патологии и до 0,2% у кардиохирургических больных) [1], в последние

десятилетия привлекают внимание исследователей различных медицинских специальностей, в первую очередь кардиологов и кардиохирургов. Это связано с тем, что внедрение в клиническую практику таких методов исследования, как двухмерная эхокардиография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография, а

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Морозова Наталья Сергеевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(903)505-66-60; e-mail: morozova-ns@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4262-5020

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Коган Евгения Алтаровна – д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии. ORCID: 0000-0002-1107-3753

Чичкова Наталья Васильевна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6962-3260

Комаров Роман Николаевич – д.м.н., проф., дир. клиники сердечно-сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0002-3904-6415

Курасов Николай Олегович – врач-кардиохирург отделения сердечно-сосудистой хирургии Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0001-6269-2207

[✉]Natalia S. Morozova. E-mail: morozova-ns@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4262-5020

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Evgeniya A. Kogan. ORCID: 0000-0002-1107-3753

Natalia V. Chichkova. ORCID: 0000-0002-6962-3260

Roman N. Komarov. ORCID: 0000-0002-3904-6415

Nikolay O. Kurasov. ORCID: 0000-0001-6269-2207

также развитие кардиохирургии позволяют осуществлять своевременную диагностику и успешное хирургическое лечение этой патологии. В специализированных кардиохирургических клиниках накоплен достаточно большой опыт по хирургическому лечению этого вида патологии. В опубликованных работах в основном приводятся сведения о клинической картине, диагностике и результатах хирургического лечения опухолей сердца (Л.В. Шхвацабая, 1984; Б.В. Петровский и соавт., 1985; С.Ф. Серов, 1986; В.Т. Селиваненко и соавт., 1987; В.С. Задионченко и соавт., 1990; A. Kandoria и соавт., 2014; L. Shi и соавт., 2016; A. Li и соавт., 2017).

Первичные опухоли сердца, как известно, подразделяются на доброкачественные и злокачественные. Последние составляют около 25% от всех опухолей. Это обычно саркомы. Чаще всего описываются ангиосаркомы, недифференцированные саркомы, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы. Доброкачественные опухоли: миксома, липома, папиллярная фиброзеластома, фиброма, рабдомиома. Миксома – наиболее частая первичная кардиальная опухоль (до 50% всех первичных новообразований сердца) [2]. Локализуется преимущественно в области овального отверстия межпредсердной перегородки (МПП), что объясняют физиологической склонностью этой зоны к тканевой пролиферации, сохраняющейся в неонатальном периоде и даже у взрослых.

Все опухоли сердца, в том числе гистологически доброкачественные, несут потенциальную опасность возникновения смертельно опасных осложнений – сердечной недостаточности, аритмий, перикардита, тампонады сердца, системных эмболий. Ранее опухоли сердца случайно обнаруживали при операциях на сердце, и, как правило, диагноз устанавливали при аутопсии. За последние десятилетия с введением новых методов обследования, особенно эхокардиографии, прижизненная диагностика опухолей сердца стала встречаться гораздо чаще, однако в ряде случаев представляет существенные трудности ввиду в первую очередь неспецифических клинических проявлений, а также отсутствия настороженности практикующих врачей вследствие редкой встречаемости данного заболевания, и как результат – достаточно позднее направление больного на данное исследование [3].

Далее мы представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее сложности в диагностике новообразования сердца.

Мужчина С. 56 лет поступил в отделение кардиологии №2 Университетской клинической больницы №1

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, усиливающуюся в горизонтальном положении тела, сухой непродуктивный кашель, отеки голеней, повышение температуры тела до 38,7°C, ощущение учащенного ритмичного сердцебиения, боли в правом подреберье, увеличение объема живота.

По данным анамнеза в течение жизни считал себя здоровым человеком, рос и развивался соответственно возрасту. В 1980 г. имел контакт со сверхвысокими частотами и радиационным облучением. Курил в течение 40 лет по 1/2 пачки в день, бросил курить за 3 мес до госпитализации. Индекс курящего человека – 20 пачка/лет.

При тщательном расспросе удалось выяснить, что снижение толерантности к физической нагрузке и появление одышки (в основном во время интенсивной физической нагрузки – большой увлекается зимней рыбалкой) стал отмечать в течение последних 5–6 лет. Около 2,5 года назад обратил внимание на постепенное нарастание одышки, а также появление болей в эпигастриальной области и правом подреберье, в основном, как больному казалось, после погрешностей в диете. В течение 2017 г. состояние прогрессивно ухудшалось. На фоне постоянно сохраняющейся одышки, слабости и кашля периодически повышалась температура. Неоднократно обращался к врачам, состояние расценивалось как пневмония, проводилась антибактериальная терапия с относительным эффектом. Температура снижалась на какое-то время, общее состояние не улучшалось. К врачам обратился только в январе 2018 г., когда на фоне выраженной физической нагрузки значительно возросли одышка, сердцебиение, усилились боли в правом подреберье, появились отеки ног и увеличение живота в объеме. Так как к одышке больной адаптирован, а на первый план в клинической картине вышли абдоминальные и диспептические жалобы, он обратился к гастроэнтерологу. В общем анализе крови от 27.01.2018 определялись умеренная гипохромная анемия, нормальный уровень лейкоцитов и СОЭ, в биохимическом анализе – повышение уровня глюкозы до 6,90 ммоль/л, мочевины до 8,5 ммоль/л. Остальные параметры биохимического анализа крови оставались в пределах нормальных значений. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости от 30.01.2018 выявлены умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, небольшое утолщение стенок желчного пузыря. Заподозрен острый холецистит, в связи с чем рекомендована госпитализация в стационар, предлагалось

Дженжера Надежда Александровна – к.м.н., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0002-4846-5566

Романова Вера Ивановна – к.м.н., врач отд-ния ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0001-5673-4984

Седов Алексей Всеволодович – к.м.н., врач отд-ния кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0003-4722-8136

Саркисова Наталия Донатовна – к.м.н., зав. отд-нием кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1. ORCID: 0000-0002-5979-1180

Шелуха Полина Александровна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0194-5749

Nadezhda A. Dgengera. ORCID: 0000-0002-4846-5566

Vera I. Romanova. ORCID: 0000-0001-5673-4984

Alexey V. Sedov. ORCID: 0000-0003-4722-8136

Natalia D. Sarkisova. ORCID: 0000-0002-5979-1180-4417

Polina A. Shelukha. ORCID: 0000-0002-0194-5749

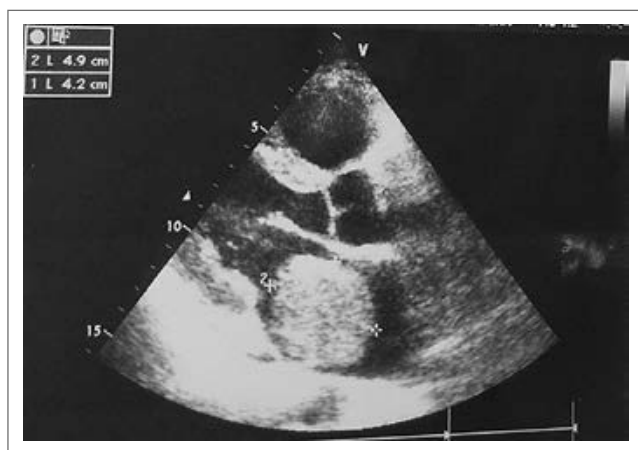


Рис. 1. ЭхоКГ: крупное образование в ЛП (миксома? тромб?), пролабирующее в диастолу в ЛЖ.

оперативное лечение, от которого больной отказался. Состояние продолжало прогрессивно ухудшаться. В основном отмечал усиление болей в правом подреберье, тошноту, рвоту, не приносящую облегчения, отсутствие аппетита, увеличение объема живота. 02.02.2018 при повторной сдаче биохимического анализа крови и коагулограммы уже выявлены существенные изменения в виде снижения уровня общего белка, альбумина, протромбина, повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, γ -глобулинотранспептидазы, щелочной фосфатазы. В анализах мочи – протеинурия, наличие билирубина, повышение уробилиногена. Пациент вновь обратился за консультацией к гастроэнтерологу. При осмотре обращали на себя внимание увеличение печени (+6 см из-под края реберной дуги), боли в правом подреберье. К этому времени больному дважды в разных медицинских учреждениях проводилось УЗИ брюшной полости, выявлявшее признаки «острого холецистита». Тем не менее пациент вновь срочно направлен на УЗИ органов брюшной полости, где помимо гепатомегалии, утолщения стенок желчного пузыря и наличия небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости обратило на себя внимание расширение нижней полой вены до 28–29 мм (норма – до 25 мм), а также при исследовании в режиме спектральной доплерографии в воротной вене определялся аномальный кровоток в виде пульсирующего двунаправленного кровотока, что могло быть связано с повышением давления в правых отделах сердца. Больной срочно направлен на эхокардиографию (ЭхоКГ): выявлено крупное образование в левом предсердии – ЛП (миксома? тромб?), пролабирующее в диастолу в левый желудочек (ЛЖ), расширение всех камер сердца. Полость ЛЖ – 6,0–6,2 см (N – до 5,5 см), конечно-диастолический объем – 105 мл, полость правого желудочка (ПЖ) – 3,0 см (N – до 2,6 см) на боку из парастерального доступа, 4,8 см из апикального доступа (N – до 3,5 см), предсердий – значительное (левое 5,0×7,3×6,1 см – 156 мл, правое – 7,0×5,5 см – 129 мл) [по Simpson], расширение ствола легочной артерии – 3,0 см, значительная легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии – СДЛА 78,5 мм рт. ст.), трикуспидальная недостаточность и легочная недостаточность 2–3-й степени, митральная недостаточность 1-й степени (**рис. 1**).

Больной срочно консультирован кардиохирургами. Рекомендовано оперативное лечение в ближайшие сроки. Однако

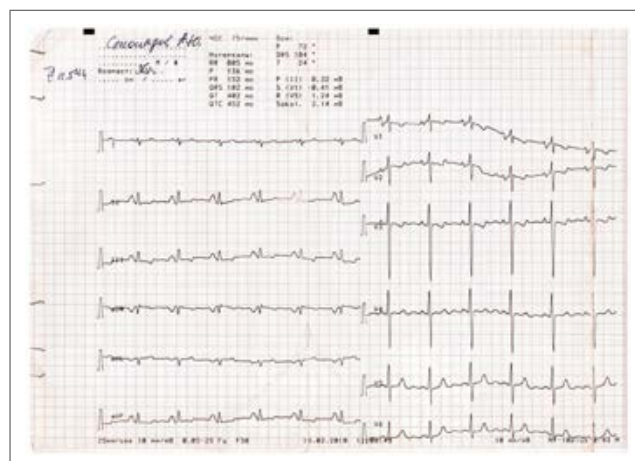


Рис. 2. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 76 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки перегрузки правых отделов сердца, увеличения обоих предсердий и ПЖ (высокие зубцы R в V₁–V₂).

в тот же день у пациента повысилась температура тела до 38,7°C, появился кашель, усилилась одышка.

По данным КТ органов грудной клетки от 05.02.2018: диффузный хронический бронхит, распространенный бронхолит, правосторонняя полисегментарная пневмония, правосторонний гидроторакс. Учитывая наличие пневмонии, а также выраженных признаков недостаточности кровообращения по обоим кругам, больной госпитализирован в отделение кардиологии №2 для дообследования, лечения и подготовки к оперативному лечению.

При поступлении состояние больного расценено как тяжелое. Температура тела 38,7°C. Телосложение астеническое. Кожные покровы бледно-розовой окраски, обычной влажности. Отеки голеней. В легких дыхание жесткое, над всей поверхностью легких выслушиваются диффузные сухие свистящие хрипы, усиливающиеся в фазе выдоха, влажные мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах. Частота дыхательных движений – 24 в минуту. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 уд/мин. Артериальное давление – 115/80 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен в размерах, болезненный в правом подреберье. Печень увеличена (нижняя граница печени +4 см из-под края реберной дуги). Селезенка нормальных размеров.

Клинико-лабораторные исследования: общий анализ крови: гемоглобин – 133 г/л, эритроциты – $5,46 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель – 0,73, гематокрит – 42,2%, лейкоциты – $5,9 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 62,2%, лимфоциты – 19,8%, моноциты – 13,6%, $0,8 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0,4%, базофилы – 0,7%, СОЭ – 4 мм/ч, тромбоциты – $220 \times 10^9/л$. Анизомикроцитоз.

Биохимический анализ крови: общий белок – 62,7 г/л, альбумин – 39,4 г/л, креатинин – 122,6 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации – 56,3 мл/мин/1,73 м²), глюкоза – 5,4 ммоль/л, азот мочевины – 9,9 ммоль/л, мочевая кислота – 448 мкмоль/л, общий билирубин – 29,7 мкмоль/л, прямой билирубин – 21,2 мкмоль/л, натрий – 139 мэкв/л, калий – 4,4 мэкв/л, железо – 5,7 мкмоль/л. Ферменты сыворотки: аспаратаминотрансфераза – 104 ед/л, аланинаминотрансфераза – 80 ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 123 ед/л, креатинфосфокиназа общая – 510 ед/л, щелочная фосфатаза – 386 ед/л, холинэстераза – 4495 ед/л.

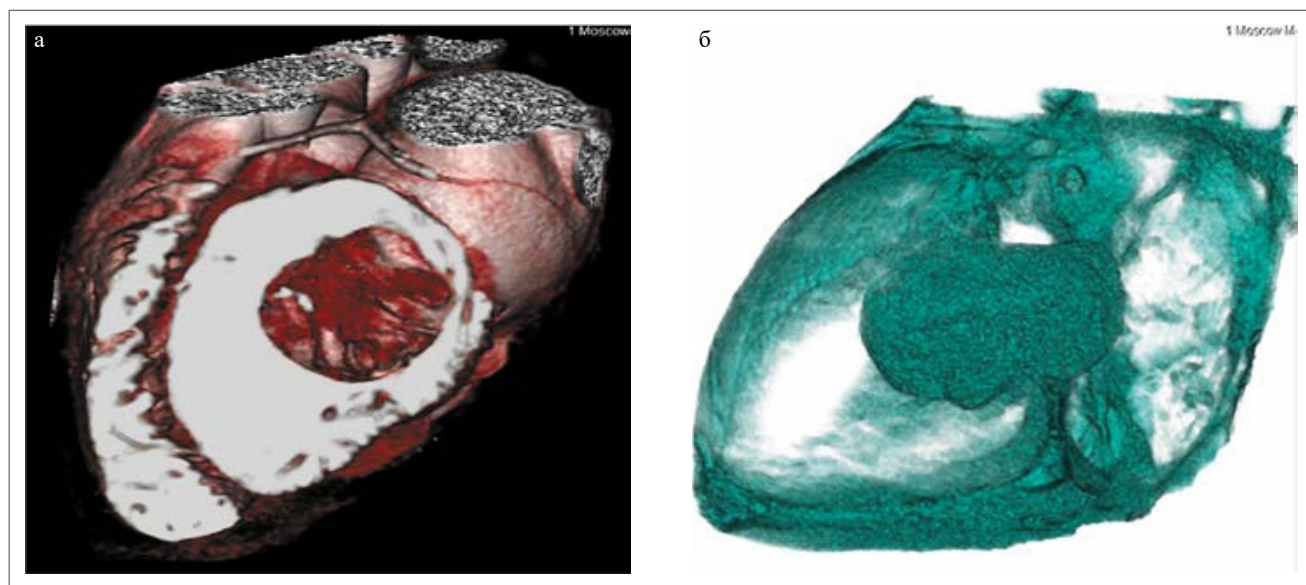


Рис. 3. КТ сердца. Наличие образования неоднородной плотности с четкими контурами размером 62×45 мм на короткой ножке диаметром 14 мм, исходящей из МПП. Образование в диастолу на 2/3 смещается в полость ЛЖ.

Липидный спектр: триглицериды – 0,83 ммоль/л, общий холестерин – 3,02 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,01 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,63 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности – 0,38 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 1,99.

Коагулограмма при поступлении: активированное частичное тромбопластиновое время – 0,97%, протромбин по Квику – 57%, международное нормализованное отношение – 1,48, фибриноген – 3,26 г/л.

В общем анализе мочи – без особенностей.

На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС – 76 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки перегрузки правых отделов сердца, увеличения обоих предсердий и ПЖ (высокие зубцы R в V₁–V₂); **рис. 2.**

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Эзофагогастродуоденоскопия выявила недостаточность кардии, хронический поверхностный гастрит и очаговый бульбит.

В отделении кардиологии проводилось лечение: раствор Лазикса 60 мг внутривенно струйно, затем фуросемид – 60 мг/сут, бисопролол – 2,5 мг/сут, Верошпирон – 50 мг/сут. Выполнялось лечение пневмонии: цефтриаксон – 2 г/сут внутривенно капельно, ипратропия бромид + фенотерол и амброксол через небулайзер, далее амброксол в таблетках – 90 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния в виде уменьшения одышки, отеков нижних конечностей. В общей сложности масса тела больного уменьшилась на 15 кг, отмечена нормализация температуры тела, постепенно регрессировала аускультативная картина в легких. Несмотря на положительную клиническую картину, по сравнению с исследованием от 05.02, не выявлено. Подтверждено наличие образования неоднородной плотности с четкими контурами размером 62×45 мм на короткой ножке диаметром 14 мм, исходящей из МПП. Образование в диастолу на 2/3 смещается в полость ЛЖ (**рис. 3**).

На фоне продолжающейся антибактериальной, бронхолитической, мочегонной терапии отмечены положительная динамика, улучшение общего состояния. На контрольной КТ органов грудной клетки – небольшая положительная динамика.

На ЭхоКГ при выписке из отделения кардиологии выявлено снижение СДЛА до 58,3 мм рт. ст., диастолического давления в легочной артерии – до 22,8 мм рт. ст., а также снижение легочной и трикуспидальной регургитации до 2-й степени.

Таким образом, клинический диагноз сформулирован следующим образом.

Основное комбинированное заболевание:

- 1) фибромиксома (?) сердца;
- 2) внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный вариант, средняя степень бронхиальной обструкции с редкими обострениями. Двусторонний бронхиолит.

Осложнения основного заболевания: недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Недостаточность клапана легочной артерии 2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, IV функционального класса (НУНА).

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, эндоскопически негативная форма. Недостаточность кардии. Хронический поверхностный гастрит, бульбит.

12.03.2018 пациент госпитализирован в клинику сердечно-сосудистой и аортальной хирургии.

14.03.2018 выполнена операция: удаление образования ЛП в условиях нормотермического искусственного кровообращения и кровяной тепловой кардиopleгии по Калафиори (**рис. 4, 5**).

Удаленное образование имело большие размеры более 6 см (6,5×4×4 см), занимало практически всю полость ЛП. Отправлено на патологоанатомическое исследование.

Применяемые визуализирующие методики (ЭхоКГ, КТ), безусловно, являются основными в диагностике образований сердца и даже помогают предварительно

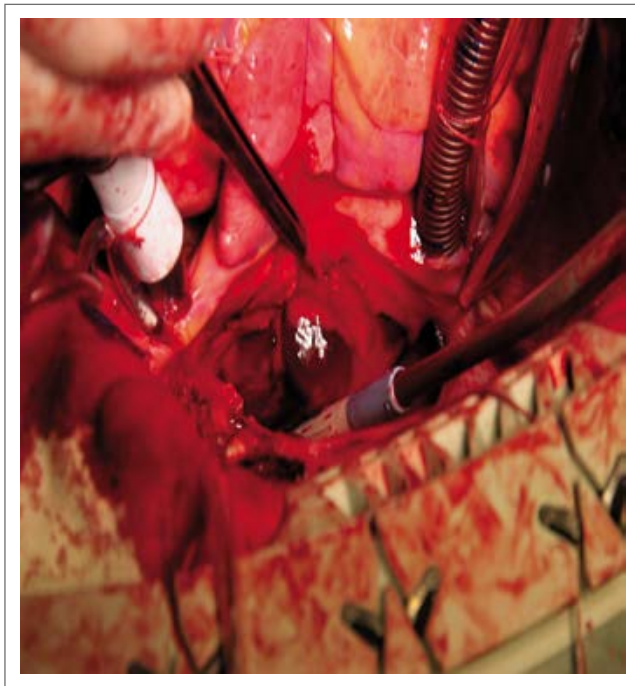


Рис. 4. Операция: удаление образования ЛП в условиях нормотермического искусственного кровообращения и кровяной тепловой кардиopleгии по Калафиори.



Рис. 5. Удаленное образование имело большие размеры – более 6 см (6,5х4х4 см), занимало практически всю полость ЛП.

провести дифференциальную диагностику между миксомой и тромбом. Однако точная дифференциальная диагностика возможна только на основании гистологического исследования операционного материала. Биопсию миксом не проводят в связи с высоким риском эмболии при травме опухоли. Морфологическая постановка диагноза является жизненно важной для дальнейшего лечения пациентов.

Макропрепарат миксомы на разрезе слоистого вида с участками студнеобразной консистенции и коричневыми массами.

В микропрепаратах (рис. 6, а, б) морфология миксомы с некрозом, очаговыми кровоизлияниями, отложениями гемосидерина и кальцинозом. Наличие многоядерных клеток в препарате оставляло подозрение на злокачественную опухоль, например на саркому или лейосаркому, в связи с чем проведены следующие иммуногистохимические исследования:

1. На виментин – выявлена диффузная реакция цитоплазмы клеток образования в реакции с антителами к этому белку, что свидетельствует о наличии в составе опухоли фибробластов (типично для миксомы); **рис. 6, в.**
2. На SMA (актин гладкомышечных клеток) – положительная реакция получена только в пучках гладкомышечных клеток и в стенках сосудов, но не в ткани опухоли (**рис. 6, г**).
3. На мезенхимальные стволовые клетки AE1/AE3 (выявление цитокерантов) – в клетках опухоли реакция негативная (**рис. 6, д**).
4. На Ki-67 – индекс пролиферативной активности более 2% в клетках опухоли (повышен в очагах воспалительной инфильтрации) свидетельствует о крайне низкой пролиферативной активности, соответственно, о низкой степени злокачественности образования. Таким образом, морфологически подтверждено наличие миксомы ЛП (**рис. 6, е**).

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия (цефтриаксон 1 г 2 раза в день, кетопрофен 100 мг 2 раза в день). Отмечена полная нормализация показателей биохимического анализа крови. При ЭхоКГ также выявлена существенная положительная динамика.

ЭхоКГ от 20.03.2018: ЛП 80–81 мл (исходно – 156 мл), правое предсердие – 44–65 мл (исходно – 129 мл); ЛЖ: конечно-диастолический объем 90–94 мл (исходно – 105 мл), конечный систолический объем – 43 мл, фракция изгнания – 54%. Глобальная и локальная сократимость ЛЖ не снижена. Митральный клапан: средний градиент 1,3 мм рт. ст., регургитация 1-й степени. Трикуспидальный клапан: регургитация 1-й степени (исходно – 3-й степени). СДЛА 50 мм рт. ст. (исходно – 78 мм рт. ст.). Жидкости в полости перикарда, обеих плевральных полостях не выявлено.

В последующем состояние больного постепенно улучшалось, практически исчезли одышка, сердцебиение, отеки голеней, все абдоминальные жалобы, нормализовались размеры печени. Через полгода после операции состояние удовлетворительное. Жалобы в основном на периодически возникающие болевые ощущения в области грудины. При ЭхоКГ от 28.05.2018 камеры сердца не увеличены. Глобальная и локальная сократимость ЛЖ не снижены. Клапанный аппарат без грубой патологии. Значимых регургитаций на клапанах не выявлено. Свободной жидкости в полости перикарда также не выявлено.

Обсуждение

Трудности в диагностике миксом сердца описываются многими авторами. Визуализирующие сердце различные инструментальные методики, и в первую очередь неинва-

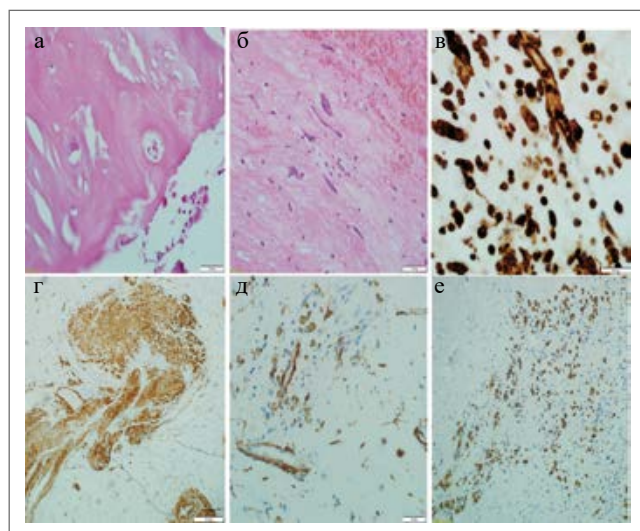


Рис. 6. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика миксомы: а, б – морфология миксомы с некрозом, очаговыми кровоизлияниями, отложениями гемосидерина и кальцинозом; в – исследование на виментин – наличие в составе опухолей фибробластов (типично для миксомы); г – положительная реакция на SMA в пучках гладкомышечных клеток и стенках сосудов; д – негативная реакция на мезенхимальные стволовые клетки AE1/AE; е – Ki-67 в клетках миксомы.

живное доступное высокочувствительное эхокардиографическое исследование, позволяющее выявить различные образования сердца, в том числе миксомы. Стандартные парастеральный и субкостальный подходы не дают возможности диагностировать лишь мелкие миксомы размером менее 1–3 мм. С этой целью применяют чреспищеводную ЭхоКГ. Однако существует проблема, которая заключается в несвоевременном направлении пациентов на данное исследование. Как уже отмечалось ранее, клиническая картина опухолей сердца, и в частности миксом, неспецифична, патогномоничные симптомы отсутствуют. В течение длительного периода миксомы могут протекать бессимптомно, особенно если опухоль маленького размера. Основными клиническими проявлениями миксом являются: обструктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики, эмболический синдром, конституциональные или системные признаки, обусловленные иммунологическими нарушениями.

В обнаруженных нами описаниях клинических случаев до проведения эхокардиографического исследования больным с миксомой сердца ставились разнообразные диагнозы. При наличии кардиальной симптоматики, вызванной обструктивными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, направление на данное ставшее рутинным исследование остается обязательным, и наличие объемного внутрисердечного образования выявляется достаточно быстро, без особых проблем. Могут возникать сомнения, является ли это образование миксомой или тромбом, что требует дообследования, проведения, в частности, КТ, хотя точная дифференциальная диагностика миксомы от других объемных образований в полостях сердца возможна только на основании гистологического исследования операционного материала. Дооперационную биопсию миксом не выполняют из-за риска эмболии при травме опухоли.

Частота эмболических осложнений достаточно высока и, по данным разных авторов, составляет 30–40%. Эмболии не зависят от размеров миксомы, а обусловлены в основном ее рыхлой ворсинчатой структурой. Чаше встречаются у мужчин. В зависимости от локализации миксомы в ЛП или правом предсердии могут быть клинические проявления эмболии мозговых сосудов (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт), а также эмболии сосудов нижних и верхних конечностей, паренхиматозных органов, легких (вплоть до массивных тромбозов) и сердца с развитием инфаркта органа [4–6].

Интерес представляют системные проявления: лихорадка, которая появляется внезапно и не купируется антибиотиками, снижение массы тела, анемия, повышение СОЭ, изменения состава белков крови [7]. Также могут отмечаться артралгии, синдром Рейно, эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз или тромбоцитопения. Авторы, описывавшие данные проявления как паранеопластический синдром считают, что они могут быть обусловлены аутоиммунной реакцией организма на высвобождение в кровь полисахаридных и белковых субстанций опухоли. Несмотря на то что опухоль доброкачественная, морфологически в миксомах встречались признаки хронического воспаления с инфильтрацией стромы лимфоидными клетками, в которых наблюдали экспрессию фактора некроза опухолей, интерлейкина-2 [8]. Встречаются системные проявления в 90% случаев и, как правило, исчезают после удаления опухоли.

Особенность данного клинического случая состоит в том, что больной очень длительное время не обращался к врачам, несмотря на то, что клиническая симптоматика в виде нарастающей одышки, кашля и снижения толерантности к физической нагрузке появилась достаточно давно. По-видимому, вследствие медленного роста миксомы происходила постепенная адаптация организма к возникавшим гемодинамическим изменениям у пациента с хорошими исходными физическими данными, невзирая на длительное курение. Прогрессирующее ухудшение состояния в течение последнего года обусловлено тем, что опухоль выросла до больших размеров и привела к формированию значительной легочной гипертензии, повышению давления в правых отделах сердца и появлению признаков декомпенсации по большому кругу кровообращения – болей в правом подреберье, увеличения живота в объеме, отеков нижних конечностей. Кроме этого, появились признаки конституционального синдрома как реакции организма на опухоль: повышение температуры, снижение массы тела, прогрессирующая астенизация. В сочетании с кашлем и одышкой данная симптоматика врачами по месту жительства расценивалась как пневмония, однако неоднократное лечение антибиотиками не давало стойкого эффекта.

К врачам больного заставили обратиться интенсивные болевые ощущения в правом подреберье, эпигастральной области, диспептические проявления, которые обусловлены выраженным застоем по большому кругу, увеличением печени, появлением асцитической жидкости, отеком стенок желчного пузыря и желчевыводящих путей. Преобладание у пациента гастроэнтерологических жалоб в сочетании с системными проявлениями привело к ошибочной диагностике острого холецистита, панкреатита и чуть ли не к оперативному вмешательству по этому поводу, что могло бы стать фатальным для пациента. Надо отметить, что ранее больному неоднократно проводилось УЗИ органов брюшной полости

и ни разу не предлагалось проведение ЭхоКГ. Правильная диагностика оказалась возможной благодаря высокой квалификации УЗИ-специалиста, проводившего исследование также органов брюшной полости и обратившего внимание на расширение нижней полой вены и определение в ней в режиме спектральной доплерографии аномального пульсирующего двунаправленного кровотока, что могло быть связано с повышением давления в правых отделах сердца. Последующее эхокардиографическое исследование тут же выявило наличие большого образования в ЛП (тромб?, миксома?), после чего тактика ведения больного пошла совсем в другом направлении.

Несмотря на редкость данной патологии, мы нашли несколько клинических описаний, в которых также указывалось на трудности диагностики миксомы сердца до проведения ЭхоКГ.

При преобладании тромбоэмболического или конституционального синдрома чаще всего выставлялись предварительно такие диагнозы, как «инфекционный эндокардит», «коллагеноз» или «злокачественное новообразование». Описан случай сочетания миксомы сердца и инфекционного эндокардита, что существенно утяжелило течение заболевания. При операции проведены одновременное удаление миксомы и протезирование пораженного клапана. Больной в стабильном состоянии выписан под наблюдение кардиолога [9].

Описаны также клинические случаи, в которых системные и гемодинамические проявления расценивались на догоспитальном этапе как обострение хронического бронхита [10–12], бронхиальная астма [13], внебольничная пневмония [14], хроническая железодефицитная анемия. На ЭхоКГ больные направлялись, как правило, после безуспешных попыток лечения данных заболеваний. Сроки от обращения пациентов к врачам до постановки правильного диагноза были различными – от нескольких дней до нескольких месяцев.

Также описан клинический случай, когда больная 53 лет с жалобами на слабость, снижение массы тела, анемию, ускорение СОЭ (50–58 мм/ч), ежедневную высокую лихорадку (до 39°C) госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где после обследования выставлены диагнозы: хронический пангастрит, эрозия желудка, дивертикулярная

болезнь кишечника, хроническая железодефицитная анемия. Лечение данных заболеваний не привело к улучшению состояния, и, учитывая сохраняющуюся выраженную слабость, анемию и увеличение СОЭ, лихорадку, заподозрили инфекционный эндокардит. Выполнено трансторакальное, а затем и чреспищеводное эхокардиографическое исследование, выявившее миксому правого предсердия, после которой успешно прооперирована. В послеоперационном периоде отмечались регресс клинической симптоматики, существенное улучшение состояния больной [9].

Заключение

Анализируя данное клиническое наблюдение, сделаем определенные выводы: у пациента с преобладающими гастроэнтерологическими жалобами только тщательный сбор анамнеза и всестороннее обследование у высококвалифицированных специалистов позволили в кратчайшие сроки установить верный диагноз, начать предоперационную подготовку и успешно прооперировать пациента.

Как мы уже отмечали, редкость встречаемости, отсутствие специфических клинических проявлений существенно снижают настороженность врачей в отношении данного заболевания. Поэтому хотелось бы рекомендовать в случаях с неясным диагнозом, подозрением на заболевания других органов и систем, но с наличием одышки и неопределенных кардиальных жалоб подвергать больных более детальному обследованию с применением доступных визуализирующих методик, в частности ЭхоКГ, а также расширить показания к применению данного метода в протоколах и медицинских экономических стандартах. Медицинское сопровождение пациентов с образованиями в сердце должно осуществляться группой врачей, включая кардиолога, кардиохирурга, специалистов ультразвуковой и лучевой диагностики, анестезиолога, морфолога. Представленный клинический случай демонстрирует то, что своевременная диагностика позволяет проводить радикальное успешное хирургическое лечение, тогда как при отсутствии лечения отмечается неуклонное прогрессирование недостаточности кровообращения, и чрезвычайно высок риск внезапной эмболической смерти.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МПП – межпредсердная перегородка
ПЖ – правый желудочек

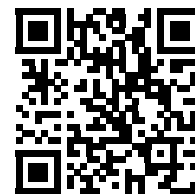
СДЛА – среднее давление в легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шонбин А.Н., Мизинцова М.А., Миролюбова О.А., Антонов А.Б. Опухоли сердца: анализ хирургического лечения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;4:39–42 [Shonbin AN, Mizintsova MA, Mirolyubova OA, Antonov A.B. Cardiac tumors: analysis of surgical treatment. *Cardiologia i serdechno-sosudistaya hirurgia*. 2016;4:39–42 (In Russ.)]. doi: 10.17116/kardio20169439-42
2. Frizell AW, Higgins GL. Cardiac myxoma as a mimic: a diagnostic challenge. *Am J Emerg Med*. 2014;32(11):1399–404. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.044
3. Фурсов А.А., Гордеев В.В., Демко И.В., и др. Миксома сердца – сложности диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2016;11:87–9 [Fursov AA, Gordeev VV, Demko IV, et al. Cardiac myxoma – challenge in diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2016, 11 (139):87–9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-87-89
4. Kohno N, Kawakami Y, Hamada C, et al. Cerebral embolism associated with left atrial myxoma that was treated with thrombolytic therapy. *Case Rep Neurol*. 2012;4:38–42. doi: 10.1159/00033617
5. Messouak M, Zaam A, Maaroufi M, et al. Cardiac myxoma complicated with cerebral aneurysms and revealed by an ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167:150–4. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.031
6. Стогний Н.Ю., Приходько В.В., Арутюнян Л.А., и др. Клинический случай нетипичной легочной эмболии при миксоме правого пред-

- сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;2:68-70 [Stogniy NYu, Prikhodko VV, Arutyunyan LA, et al. Clinical case of right atrial myxoma followed by atypical pulmonary embolism. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;2:68-70 (In Russ.)]. doi: 10.17116/kardio201811268-70
7. Желтовский Ю.В., Батеха В.И., Подкаменный В.А., и др. Диагностика и лечение миксом сердца. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(6):21-6 [Zheltovskiy YuV, Batekha VI, Podkamenniy VA, et al. Diagnosis and treatment of cardiac myxoma. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(6):21-6 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5a0a7ef348ea58.75839252
8. Ильинский И.М., Луговский М.К., Иванов А.С., и др. Морфологическая характеристика миксом сердца: 25-летний опыт операций в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;XIX(2):104-13 [Iljinsky IM, Lugovsky MK, Ivanov AS, et al. Morphological characteristic of surgically removed cardiac myxomas: 25-year experience in V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(2):104-13 (In Russ.)]. doi: 10.15825/1995-1191-2017-2-104-113
9. Захарьян Е.А. Клинические случаи миксомы левого предсердия: особенности клинического течения, диагностики, лечения. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; с. 389-93 [Zakharyan EA. Clinical cases of left atrial myxoma: clinical features, diagnosis, treatment. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnic*. 2012; p. 389-93 (In Russ.)].
10. Фурсов А.А., Гордеев В.В., Демко И.В., и др. Миксома сердца – сложности диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2016;11(139):87-9 [Fursov AA, Gordeev VV, Demko IV, et al. Cardiac myxoma-challenge in diagnostics. *Russ. J Cardiol*. 2016;11(139):87-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-87-89
11. Сухорукова О.А., Левина И.М., Павлова Н.Г., Макаркин А.С. Миксома правого предсердия: клинический случай. *Вестник клинической больницы*. 2017;51:30-2 [Sukhorukova OA, Levina IM, Pavlova NG, Makarkin AS. Myxoma of the right atrium: clinical case. *Vestnic of the Clinical Hospital*. 2017;51:30-2 (In Russ.)].
12. Ревিশвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Шмуть А.В., и др. Одномоментное хирургическое удаление миксомы левого предсердия и устранение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2013;10(1):10-4 [Revishvili AS, Serguladze SYu, Shmul' AV, et al. Concomitant surgical removal of left atrial myxoma and ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2013;10(1):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.15275/annaritmol.2013.1.2
13. Шиленко А.Н., Бачинская И.Н., Матаев В.С., Урванцева И.А. Клинический случай: гигантская миксома левого предсердия. *Российский кардиологический журнал*. 2014;5(109):88-9 [Shilenko AN, Bachinskaya IN, Mataev VS, Urantseva IA. A clinical case: a giant myxoma of the left atrium. *Russ J Cardiol*. 2014;5(109):88-9 (In Russ.)].
14. Трисветова Е.Л., Гусева М.И., Каминский К.М., Шкробнева Э.И. Миксома сердца – трудные случаи диагностики. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2(2):413-7 [Trisvetova EL, Guseva MI, Kaminsky KM, Shkrebneva EL. Cardiac myxoma – difficult diagnosis cases. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018;2(2):413-7 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2019



OMNIDOCTOR.RU

Некоторые особенности диагностики тромбофилий на примере клинического случая

А.П. Филев, О.О. Портянникова[✉]

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Дифференциальная диагностика причин тромбоэмболий у пациентов может быть сопряжена с определенными трудностями и требует исключения широкого спектра заболеваний. В статье представлено описание клинического случая легочной эмболии, фактором риска развития которой явилась верифицированная тромбофилия. Приведены особенности тактики ведения и лечения пациента в соответствии с современными представлениями о данном заболевании.

Ключевые слова: легочная эмболия, тромбофилия, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Филев А.П., Портянникова О.О. Некоторые особенности диагностики тромбофилий на примере клинического случая. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 478–481. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200804

CASE REPORT

Some features of the diagnostics of thrombophilia. Case report

Andrei P. Filev, Olesia O. Portyannikova[✉]

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Differential diagnosis of causes of the pulmonary embolism in patients can be associated with certain difficulties and requires the exclusion of a wide range of diseases. There is a description of a clinical case of pulmonary embolism caused by verified thrombophilia. Features of tactics of management and treatment of the patient according to modern views are given

Keywords: pulmonary embolism, thrombophilia, differential diagnosis

For citation: Filev AP, Portyannikova OO. Some features of the diagnostics of thrombophilia. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 478–481. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200804

В настоящее время венозный тромбоэмболизм в виде венозных тромбозов и легочной эмболии является не менее важной проблемой современной медицины, значение которой в практике врачей различных специальностей трудно переоценить. В Российской Федерации от легочной эмболии ежегодно погибают до 100 тыс. человек. Около 1/4 пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) ожидает внезапная смерть [1].

Нередко встречаются случаи тромбозов у пациентов, причиной которых может быть тромбофилия, определяемая как предрасположенность к тромбозу вследствие генетических или приобретенных дефектов в противосвертывающей системе крови и/или в самом процессе коагуляции [2]. Систематический генетический поиск у пациентов с тромбозами глубоких вен выявляет те или иные генетически обусловленные нарушения факторов свертывающей системы крови в 25–50% случаев, но нужно понимать, что не все мутации и полиморфизмы четко приводят к венозным тромбоэмболическим осложнениям [3]. Стойкие изменения генотипа (мутации) встречаются относительно редко, а широко распространенные варианты гена (полиморфизмы) не обязательно проявляются фенотипически, поэтому гетерозиготное носительство не дает в полной мере развиваться фенотипическим проявлениям генотипа. В то же время спектр мутаций, вызывающий дефицит антитромбина, протеина С

или S, достаточно разнообразен, поэтому в данном случае необходимо проводить функциональные исследования их активности, а не генетический анализ. Скрининговые исследования на тромбофилию не рекомендуются исследователями [3], так как нет высокого класса доказательности для данного метода диагностики. Большое число экспертов рекомендуют проводить генетические тесты на наследственную тромбофилию в отдельных группах больных по двум генетическим позициям (лейденская мутация – FV Leiden, определяющая резистентность к активированному протеину С, и мутация в гене протромбина G20210A) совместно с исследованием уровня антитромбина III, протеина С и протеина S. Обоснованность такого порядка разработана Американской ассоциацией патологов и Американской ассоциацией медицинских генетиков. Данный анализ рекомендуется проводить следующим пациентам: имеющим в анамнезе повторные тромбозы и эмболии, при первом эпизоде тромбоза или эмболии лица в возрасте моложе 50 лет, пациентам с необычной анатомической локализацией тромбоза (вены верхних конечностей, селезеночная вена и др.), случаи, когда первый эпизод тромбоза или эмболии связан с беременностью, родами, приемом оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапией; женщины с самопроизвольным прерыванием беременности во II или III триместре неясной этиологии.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Портянникова Олеся Олеговна – ассистент каф. поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации. Тел.: +7(924)571-08-21; e-mail: Olesya13@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2565-3839

Филев Андрей Петрович – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-3445-7119

[✉]Olesia O. Portyannikova. E-mail: Olesya13@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2565-3839

Andrei P. Filev. ORCID: 0000-0002-3445-7119

Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарных рецепторов и др. отнесены к слабым генетическим факторам, вносят свой вклад при ярких фенотипических проявлениях либо при сочетании со внешнесредовыми воздействиями, а также часто могут влиять на артериальное тромбообразование больше, чем на венозные тромбоэмболические осложнения.

При обнаружении дефицита естественных антикоагулянтов, особенно антитромбина, предполагается высокий риск повторных тромбоэмболических осложнений, тогда как мутации в гене протромбина G20210A и FV Leiden продолжают изучаться в данном разрезе. Выявление гетерозиготного носительства фактора II и FV Leiden предполагает принятие решения о пролонгировании антикоагулянтной терапии после первого тромбоэмболического эпизода в индивидуальном порядке и его пересмотр каждые 6 мес на фоне продолжающейся терапии. Гомозиготным носителям мутаций, а также при их сочетании антикоагулянтная терапия проводится неопределенно долго.

Кроме того, существует группа тромбофилий, обусловленных гиперагрегацией тромбоцитов, когда мутации генов, кодирующих α - и β -цепи фибриногенового рецептора тромбоцитов, могут приводить к повышению его чувствительности к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцита и, как следствие, увеличением риска тромбообразования [4].

Помимо наследственно обусловленных тромбофилий выделяют и приобретенные. Нередко провоцирующим моментом являются травма, интенсивная физическая нагрузка или, наоборот, длительная иммобилизация, хирургическое вмешательство, внутривенные манипуляции, беременность, роды, прием гормональных контрацептивов.

Представляем клиническое наблюдение, иллюстрирующее этапы диагностики тромбофилии как фактора риска тромбоэмболических осложнений.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г. 50 лет госпитализирована в терапевтическое отделение ГУЗ ГКБ №1 22.09.2018 с жалобами на тупые боли в правом подреберье, правой подмышечной области, редкий непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 37,7°C. В общем анализе крови – анемия легкой степени: гемоглобин 107 г/л, ускорение скорости оседания эритроцитов до 42 мм/ч. Выполнена рентгенография органов грудной клетки, на которой выявлены признаки инфильтрации легочной ткани в S9, S10 нижней доли справа, по ультразвуковому исследованию плевральных полостей справа обнаружен

Таблица 1. Правила клинической оценки ТЭЛА

Пересмотренная шкала Geneva	Баллы
Тромбоз глубоких вен или легочная эмболия в анамнезе	3
ЧСС, уд/мин	
75–94	3
≥95	5
Хирургия или перелом в течение 1 мес	2
Кровохарканье	2
Злокачественная опухоль в активной стадии	2
Односторонняя боль в конечности	3
Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	4
Возраст более 65 лет	1
Клиническая вероятность	
Легочная эмболия маловероятна	0–5
Легочная эмболия вероятна	≥6

плевральный выпот около 200 мл. На основании полученных данных выставлен диагноз внебольничной, бактериологически неуточненной пневмонии нетяжелой степени, начата антибиотикотерапия препаратами групп цефалоспоринов и макролидов. На фоне проводимой терапии – состояние пациентки удовлетворительное, периодически отмечалась лихорадка до 37,2°C, преимущественно в вечернее время. Боли в грудной клетке уменьшились, в общем анализе крови снизилась скорость оседания эритроцитов. Объем жидкости в правой плевральной полости – 100 мл. Повторное ухудшение состояния с 29.09.2018, пациентка потеряла сознание, появился болевой синдром в задней половине грудной клетки слева, около лопатки, усиливался при движении, перемене положения тела. Вновь стала подниматься температура тела до 37,8°C, появилась тахикардия до 110 уд/мин, одышка при умеренной физической нагрузке. Заподозрена возможность развития ТЭЛА. При клинической оценке по Женевской шкале (табл. 1) общая сумма баллов – 5, что соответствует низкой вероятности развития ТЭЛА и предполагает исследование D-димера следующим шагом [5].

В коагулограмме: фибриноген 7,8 г/л, D-димер 1167 нг/мл (норма до 500 нг/мл), запланировано проведение компьютерной томографии (КТ). 30.09.2018 выполнена КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) с контрастным усилением Омнипаком 50 мл с толщиной срезов 0,5–1,2 мм.

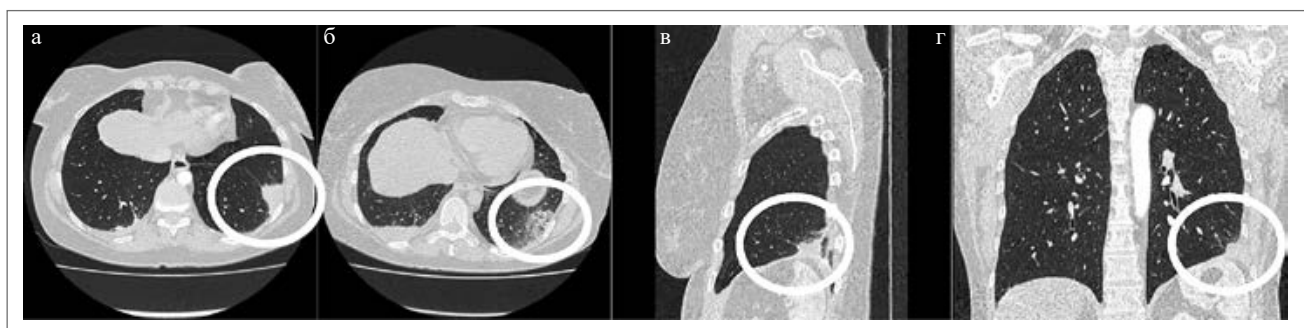


Рис. 1. КТ ОГК – субплевральная инфильтрация слева.

Таблица 2. Упрощенный индекс тяжести ТЭЛА (PESI)

Показатели	Баллы
Возраст более 80 лет	1
Рак	1
Хроническая сердечная недостаточность	1
Хронические заболевания легких	
ЧСС ≥ 110 уд/мин	1
Систолическое артериальное давление менее 110 мм рт. ст.	1
Насыщение оксигемоглобином крови менее 90%	1
Стратификация риска смерти от любых причин в течение 30 дней	
0 баллов	1%
≥ 1 балла	10,9%

В описании обращали на себя внимание единичные лимфоузлы средостения размерами 10×12 мм. В S9 нижней доли левого легкого описан субплеврально расположенный участок инфильтрации легочной ткани треугольной формы размером около 30×25×25 мм с фиброзным компонентом (рис. 1), плевропульмональными спайками. В кардиодиафрагмальных синусах – торакоабдоминальные липомы. Учитывая клиническую картину без явлений шока и гипотонии, а также лабораторные изменения и данные КТ ОГК, выставлен диагноз рецидивирующей ТЭЛА мелких ветвей с низким риском летального исхода. Оценка тяжести легочной эмболии производилась по упрощенной шкале PESI (pulmonary embolism severity index; табл. 2), общая сумма – 1 балл [5]. Данный показатель предполагает дальнейшее эхокардиографическое исследование функции правого желудочка, а также тропонинов либо натрийуретических пептидов для более полной стратификации риска и определения тактики лечения. По данным эхокардиографии от 01.10.2018: фракция выброса 71% по Teicholz, правые отделы сердца не гипертрофированы/не дилатированы, нет признаков легочной гипертензии; тропонины и натрийуретические пептиды не исследовались. Для дальнейшего лечения пациентке назначен эноксапарин в суточной дозировке 1 мг/кг массы тела 2 раза в день с последующим переводом на дабигатрана этексилат в дозировке 150 мг 2 раза в день.

Из анамнеза выяснено, что в течение 9 лет по назначению гинеколога принимала комбинированные оральные контрацептивы, что является обратимым фактором риска для спровоцированной ТЭЛА.

Состояние больной по положительной динамикой, частота сердечных сокращений (ЧСС) снизилась до 92 уд/мин, D-димер в биохимическом анализе от 08.10.2018 не обнаруживался, сохранялась одышка при умеренной физической нагрузке. Параллельно проводился поиск причин, приведших к ТЭЛА. По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей от 10.10.2018 у пациентки с ретикулярным варикозом доступные локации глубокие и крупные подкожные вены проходимы без признаков тромбообразования. После курса лечения выписана на амбулаторное дообследование.

Осуществлялся онкопоиск, по данным маммографии от 22.11.2018 в правом верхнем квадранте правой молочной железы определялось дополнительное неоднородное интен-

сивное образование с неровным контуром до 3 см в диаметре, подтвержденное в дальнейшем данными ультразвукового исследования молочных желез. Генетическое исследование на мутацию генов *BRCA* от 14.12.2018 отрицательно. При проведении магнитно-резонансной томографии молочных желез больше данных за фиброзно-кистозную мастопатию.

Также проводилась дифференциальная диагностика с системными заболеваниями соединительной ткани. Уровень антител к β_2 -гликопротеину I (суммарное количество иммуноглобулина – IgA, IgM, IgG) от 14.01.2019 8,50 U/мл при норме менее 10 U/мл. Антитела к фосфолипидам класса M 5,11 U/мл – отрицательно, класса G 2,90 U/мл – отрицательно. Уровень фолата, цистеина и гомоцистеина в норме. Антитела к двуспиральной нативной ДНК и C3, C4 компоненты комплекса отрицательные.

В соответствии с рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов осложненных от 2015 г. при тромбозе, спровоцированном незначимыми факторами (прием контрацептивов), пациент должен быть обследован на наличие тромбофилии [6]. Уровни протеинов C и S – в норме. Гиперагрегации тромбоцитов не выявлено. При исследовании полиморфизмов генов, контролирующих систему свертывания крови, выявлены следующие изменения: PAI-1*675/5G/4G, FGB*455GA, FXIII*103GT. Заключение: имеется предрасположенность к повышенной концентрации фибриногена (носительство FGB*455GA), снижению активности фибринолиза за счет носительства PAI-1*675/5G/4G. Данные полиморфизмы не относятся к факторам, безусловно подтверждающим генез тромботических осложнений.

При исследовании уровня антитромбина III в двух последовательных анализах от 10.04.2019 и 17.04.2019 обнаружено снижение показателя 62,3 и 71,6% при норме от 75 до 125%. На момент исследования гепаринопрофилактика не проводилась. Дефицит антитромбина III по классификации, предложенной в 2013 г. J. Heist в руководстве Consultative Hemostasis and Thrombosis, относится к безусловно подтвержденным признакам, ассоциированным с тромбофилией, наряду с дефицитом протеинов C и S, мутацией FV Leiden и т.д.

В связи с изложенным пациентке выставлен следующий диагноз: наследственная мультифакториальная тромбофилия, связанная с дефицитом антитромбина III. Носительство PAI-1*675/5G/4G, FGB*455GA, FXIII*103GT. Рецидивирующая ТЭЛА с низким риском летального исхода от 22.09.2019, 29.09.2019. Данный диагноз является фактором, предрасполагающим к длительной антикоагулянтной терапии.

На данный момент воззрения на вторичную профилактику тромбообразования неоднозначны.

Длительное время препаратом выбора в данной ситуации служил варфарин, несмотря на умеренный объем доказательной базы. К недостаткам применения данного препарата можно отнести необходимость регулярного лабораторного исследования международного нормализованного отношения, что существенно снижает приверженность пациентов к лечению и приводит к неконтрольному приему, повышающему риск кровотечений либо риск тромботических осложнений. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянтов – протеинов C и S. Также у части больных отмечается генетически обусловленная резистентность к кумаринам [7].

Применение парентеральных антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов, строго показано при профилактике тромботических ослож-

нений во время беременности [4], а также при неотложной терапии острого тромботического эпизода. Для вторичной профилактики тромбообразования применение данной группы препаратов затруднительно ввиду необходимости жесткого лабораторного контроля в большинстве случаев. Кроме того, возможность только парентерального введения препарата резко снижает приверженность пациентов лечению.

Новые оральные антикоагулянты: прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан – не фигурировали в крупных исследованиях по вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с наследственной гематогенной тромбофилией и также не имеют высокого уровня рекомендаций. Последние субанализы многоцентровых исследований показали нецелесообразность приема ривароксабана и апиксабана у пациентов с антифосфолипидным синдромом, что четко прописано в инструкции по применению данных препаратов. Тем не менее с учетом отсутствия необходимости лабораторного контроля и достаточно безопасного профиля в плане геморрагических осложнений данные препараты продолжают применяться при наличии резистентности к кумаринам или патогенетической обоснованности их использования [8–10].

На данный момент не существует достаточной доказательной базы и четких рекомендаций, регламентирующих применение оральных антикоагулянтов у пациентов с верифицированной тромбофилией [11]. Учитывая полученные данные, изначальный отказ пациентки от применения варфарина, ввиду

необходимости частого лабораторного контроля, отсутствия признаков гиперагрегации тромбоцитов, пациентке рекомендовано продолжить лечение дабигатраном, так как данный препарат является прямым ингибитором тромбина.

Заключение

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Кроме того, достаточно часто происходит замена понятий «фактор тромбогенного риска» или «гиперкоагуляционное состояние» на понятие «тромбофилия». В то же время носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или синдрома потери плода не может быть отнесено к тромбофилии.

Таким образом, возможность развития тромбоза ввиду наличия факторов тромбогенного риска не всегда требует специальной профилактики и лечения, но предполагает коррекцию управляемых факторов риска развития тромбоза. Например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, гепаринопрофилактика, назначение фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

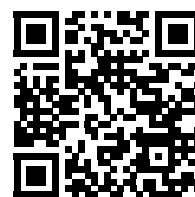
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧСС – частота сердечных сокращений
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Рос. журн. детской гематологии и онкологии. Избранные лекции.* 2015;2(1):36-48 [Momot AP. Problema trombofilii v klinicheskoi praktike. *Ros. zhurn. detskoy gematologii i onkologii. Izbrannye leksii.* 2015;2(1):36-48 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-482
2. Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Тростянецкая Н.А. Клинический случай тромбофилии у молодой женщины, проявляющийся илеофemorальным тромбозом и рецидивирующими тромбоэмболиями легочной артерии. *Проблемы женского здоровья.* 2009;4:81-5 [Boldueva SA, Samokhvalova MV, Trostyanetskaya NA. A clinical case of thrombophilia in a young woman, manifested by ileofemoral thrombosis and recurrent pulmonary embolism. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2009;4:81-5 (In Russ.)]
3. Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Генетический анализ на тромбофилию в клинической практике. *Лаборатория.* 2012;4:8-10 [Vavilova TV, Sirotkina OV. Genetic analysis on thrombophilia in clinical practice. *Laboratoriya.* 2012;4:8-10 (In Russ.)]
4. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С., и др. Тромбофилия и беременность. *Клин. онкогематология.* 2017;10(3):409-22 [Galayko MV, Rybina OV, Litvinenko MS, et al. Thrombophilia and pregnancy. *Klin. onkogematologiya.* 2017;10(3):409-22 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422
5. Konstantinides S, Torbicki A. ESC pocket guidelines. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
6. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015;2(9):6-7 [Bokeriya LA, Zatevahn II, Kirienko AI. Russian clinical recommendation by diagnostic, treatment and prevention of venous thromboembolism. *Flebologiya.* 2015;2(9):6-7 (In Russ.)]
7. Войцеховский В.В. Применения дабигатрана и ривароксабана при наследственной гематогенной тромбофилии. *Тихоокеанский мед. журн.* 2017;3:58-61 [Voytsekhovskiy VV. The use of dabigatran and rivaroxaban in hereditary hemogenous thrombophilia. *Tikhookeanskiy med. zhurn.* 2017;3:58-61 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.58-61
8. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Вяткин Д.А., и др. Применение дабигатрана этексилата для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015;21(2):27-37 [Petrikov AS, Shoykhet YaN, Vyatkin DA, et al. Usage of dabigatran etexilate for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2015;21(2):27-37 (In Russ.)]
9. Schulman S, Eriksson H, Samuel Z, et al. Influence of thrombophilia on the efficacy of dabigatran versus warfarin for the extended treatment of acute venous thromboembolism in RE-MEDY. *Blood.* 2014;124(121):1544. doi: 10.1182/blood.V124.21.1544.1544
10. Abdelwahab M, El-Dib A, Hantera M, et al. Role of new oral antitrombin in management of thrombophilia presented with multiple infarctions (cerebral, myocardial and pulmonary embolism). *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2015;64(1):255-59. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.11.010
11. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2019



OMNIDOCTOR.RU

Перипроцедурный инфаркт миокарда и вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в клинической практике. Клиническое наблюдение

О.А. Дмитриева^{✉1}, О.Ю. Миронова¹, О.А. Сивакова², А.Р. Денисова², Т.Д. Солнцева², В.В. Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

На сегодняшний день, учитывая увеличение числа пожилых больных с несколькими сопутствующими заболеваниями и нуждающихся в проведении транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, также возрастает и риск развития нежелательных осложнений данного вмешательства. В данной статье представлен клинический случай, где проведение транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики осложнилось развитием перипроцедурного инфаркта миокарда (также известного как инфаркт миокарда 4а типа) без контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Ключевые слова: перипроцедурный инфаркт миокарда, инфаркт миокарда 4а типа, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, контраст-индуцированное острое повреждение почек, ангиопластика

Для цитирования: Дмитриева О.А., Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Фомин В.В. Перипроцедурный инфаркт миокарда и вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в клинической практике. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 482–486. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200686

CASE REPORT

The periprocedural myocardial infarction and probability of the developing of the contrast-induced acute kidneys injury in clinical practice. Case report

Olga A. Dmitrieva^{✉1}, Olga Iu. Mironova¹, Olga A. Sivakova², Anastasiia R. Denisova², Tatiana D. Solnceva², Victor V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Nowadays, taking into account the number of elderly patients with several associated diseases requiring percutaneous transluminal balloon coronary angioplasty (PTCA), the risk of the development of unwanted complications is also growing. In this article we present the clinical case, where the PTCA had complications with myocardial infarction of the 4a type without contrast-induced acute kidney injury (contrast-induced nephropathy).

Keywords: periprocedural myocardial infarction, myocardial infarction 4a type, percutaneous coronary intervention, contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, coronary artery disease, contrast, angioplasty

For citation: Dmitrieva OA, Mironova Olu, Sivakova OA, Denisova AR, Solnceva TD, Fomin VV. The periprocedural myocardial infarction and probability of the developing of the contrast-induced acute kidneys injury in clinical practice. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 482–486. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200686

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Дмитриева Ольга Александровна** – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: 8(499)248-64-79; e-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-951

Миронова Ольга Юрьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5820-1759

Сивакова Ольга Анатольевна – к.м.н., зав. отд.-нием артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0060-095X

Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог пятого кардиологического отд.-ния НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-2686-3026

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клин. ординатор пятого кардиологического отд.-ния НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-7381-7818

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]**Olga A. Dmitrieva.** E-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-951

Olga Iu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Anastasiia R. Denisova. ORCID: 0000-0003-2686-3026

Tatiana D. Solnceva. ORCID: 0000-0002-7381-7818

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Введение

Транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) является стандартной процедурой у пациентов с заболеваниями коронарных артерий. На сегодняшний день перипроцедурное повреждение миокарда развивается у 5–30% больных после проведения данного вмешательства [1].

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ), ИМ следует определять как 4а тип при: превышении 99-го перцентиля верхней границы нормы уровня сердечных тропонинов (сТн) более чем в 5 раз у больных с нормальным исходным уровнем сТн (у пациентов со стабильным повышенным уровнем сТн увеличение должно составлять >20%). Также необходимо наличие по крайней мере одного из следующих критериев: новых ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), развития нового патологического зубца Q, признаков появления новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости, характерных для ишемии, по данным визуализирующих методов, а также ангиографических признаков осложнений вмешательства в виде диссекции коронарной артерии, окклюзии крупной эпикардиальной артерии или окклюзии/тромбоза боковой ветви, нарушения дистального кровотока или дистальной эмболии [2].

Развитие ИМ 4а типа является достаточно частым осложнением ТБКА, особенно при наличии у пациента таких факторов риска, как: многососудистое поражение коронарных артерий, индекс массы тела >30 кг/м², возраст >75 лет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НЮНА), сахарный диабет, артериальная гипертензия [1, 3].

Для расчета риска развития перипроцедурного повреждения миокарда предлагается использовать следующую формулу: $0,871 \times \text{пол (мужской}=0, \text{ женский}=1) + 0,516 \times \text{ФК стенокардии} + 0,022 \times \text{возраст (годы)} - 0,011 \times \text{СКФ} + 0,27 \times \text{количество пораженных сосудов}$. При значениях индекса более 2,731 риск развития ИМ 4а типа увеличивается [4].

Стандартная схема лечения пациентов с острым коронарным синдромом включает в себя применение антиагрегантной терапии, в которую входят ацетилсалициловая кислота и аденоблокатор P2Y₁₂ рецептора (как правило, клопидогрел). Важно помнить о наличии ряда пациентов с наследственными нарушениями чувствительности к препарату предыдущего поколения аденоблокаторов P2Y₁₂ клопидогрелу [5].

Также нельзя не отметить, что к осложнениям вмешательства с использованием контрастного вещества относится и острое повреждение почек, а именно контраст-индуцированное.

Данный термин определяется как повышение уровня сывороточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл (≥ 44 мкмоль/л) или более чем на 25% от исходного уровня в течение 48 ч после введения контраста [6].

Патофизиологические аспекты возникновения контраст-индуцированного острого повреждения почек до конца не изучены, однако почки являются особенно уязвимыми для ишемического повреждения, так как подвергаются высокому метаболическому, осмотическому стрессу, а также поддерживаются разветвленной микрососудистой сетью, чувствительной к локальной и системной гипоперфузии [7].

Для оценки риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек принято использовать шкалу Mehran [8].

Общность факторов риска развития данных осложнений ТБКА/чрескожного коронарного вмешательства доказывает необходимость оценки вероятности их совместного развития в деятельности практического врача у коморбидных больных (особенно пожилого возраста).

Клиническое наблюдение

Больная К., 75 лет, поступила с жалобами на тяжесть, дискомфорт за грудиной в покое и при минимальной физической нагрузке, одышку при подъеме на 3-й этаж, ощущение перебоев в работе сердца, подъемы артериального давления (АД) максимально до 200/100 мм рт. ст. Обычное АД на уровне 140/80 мм рт. ст. Для купирования эпизодов принимала нитроглицерин, амлодипин с эффектом. Из анамнеза известно, что данные симптомы беспокоят более 10 лет. На момент обращения постоянно принимала периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, бисопролол 2,5 мг.

При осмотре установлено, что уровень АД 160/100 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений достигала 70 уд/мин. При аускультации сердца: тоны ясные, шумов над магистральными артериями не выслушивается. Индекс массы тела составил 24,92 кг/м².

По результатам проведенной ЭКГ: ритм синусовый, регулярный, частота сердечных сокращений 56 уд/мин. Замедление атриовентрикулярной проводимости. Отклонение электрической оси сердца влево. На эхокардиограмме (ЭхоКГ) зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса (ФВ) 60%. Результаты клинко-лабораторных анализов представлены в табл. 1.

Учитывая наличие факторов риска, сохраняющиеся приступы стенокардии при минимальной физической нагрузке, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, пациентке решено выполнить коронароангиографию (КАГ). При проведении исследования выявлено, что у пациентки сбалансированный тип кровоснабжения, а также многососудистое поражение крупных коронарных артерий. Передняя

Таблица 1. Результаты клинко-лабораторных анализов пациентки

Показатель	Результат	Нормы
Гемоглобин, г/дл	11,49	12,00–16,00
Гематокрит, %	34,2	37,0–47,0
Креатинин, мкмоль/л	93	60–100 (женщины)
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	51,79	90 и более
Холестерин, ммоль/л	6,56	3,50–5,20
Глюкоза, ммоль/л	4,40	3,50–5,80

нисходящая артерия (ПНА) в проксимальном сегменте стенозирована на 90%, диагональная артерия (ДА) в устье стенозирована на 70%, огибающая артерия в проксимальной трети – на 30%. Правая коронарная артерия с неровными контурами. На **рис. 1** представлено поражение ПНА в проксимальном сегменте, ДА, стенозированной в устье на 70%. Принято решение о проведении эндоваскулярного лечения: транслюминальной баллонной ангиопластики передней нисходящей артерии и ДА со стентированием. В месте стеноза ПНА установлен стент, однако попытки ввести баллонный катетер в ветвь крупной ДА безуспешны. На серии контрольных ангиографий кровотоков в ПНА ТІМІ 3, в ДА ТІМІ 2 – в дистальной трети неокклюзирующая диссекция. Остаточный стеноз в месте установки стента в ПНА 0%. На **рис. 2** представлена ПНА после ТБКА. В качестве контрастного вещества использовался йоверсол 300 мл. Проведение вмешательства осложнилось жалобами пациентки на интенсивные боли за грудиной, а также появлением на ЭКГ подъема сегмента ST максимально до 1,5 мм (0,15 мВ) в отведениях V_5-V_6 , интракоронарно вводился нитроглицерин, на фоне чего болевой синдром значительно уменьшился. По данным ЭхоКГ определялась новая зона акинеза верхушечно-бокового сегмента без значимого снижения ФВ. В анализах крови отмечалось повышение высокочувствительного тропонина до 36 767 пг/мл, креатинкиназы до 1700 Ед/л, тропонина I до 5,78 нг/мл. При контрольном контрастировании отмечено улучшение кровотока в ДА. Состояние расценено как ИМ 4а типа. В дальнейшем состояние пациентки стабилизировалось, проводилась двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг), антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия по 60 мг 2 раза в день). Однако через 4 сут пациентка повторно предъявила жалобы на давящие боли за грудиной. При осмотре: АД 190/80 мм рт. ст., на ЭКГ регистрировалась элевация сегмента ST в отведениях V_1-V_6 , на ЭхоКГ, по сравнению с ранее проведенным исследованием, новых зон нарушений локальной сократимости не обнаружено. ФВ составляла 60%. Уровень высокочувствительного тропонина составлял вначале 18 880,3 пг/мл, а затем 16 877,3 пг/мл. Проведена экстренная КАГ, по данным которой выявлялась тромботическая окклюзия среднего сегмента ПНА, окклюзия ветви 2-го порядка ДА, ранее установленный стент в проксимальном сегменте проходим. Выполнена реканализация окклюзии ПНА с последующей установкой стента и дилатация в месте окклюзии ветви 2-го порядка ДА. Остаточный стеноз в месте установки стента в ПНА и баллонной дилатации ДА 0%, кровотоков в ПНА ТІМІ 3. В анализах крови динамики маркеров некроза миокарда не зафиксировано. Ангинозные боли не рецидивировали. На ЭКГ динамики сегмента ST не выявлено. По данным ЭхоКГ появления новых зон нарушения локальной сократимости не определялось, глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная, ФВ составляла 60%. Таким образом, данных за рецидивирующий ИМ не получено. В последующем при проведении молекулярно-генетического исследования ДНК выявлена предрасположенность к генетически обусловленному нарушению чувствительности к клопидогрелу, что, вероятно, послужило причиной развития тромбоза коронарной артерии после эндоваскулярного вмешательства, несмотря на тройную антитромботическую терапию (включающую ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, эноксапарин натрия). В связи с этим клопидогрел 75 мг заменен на тикагрелор 90 мг

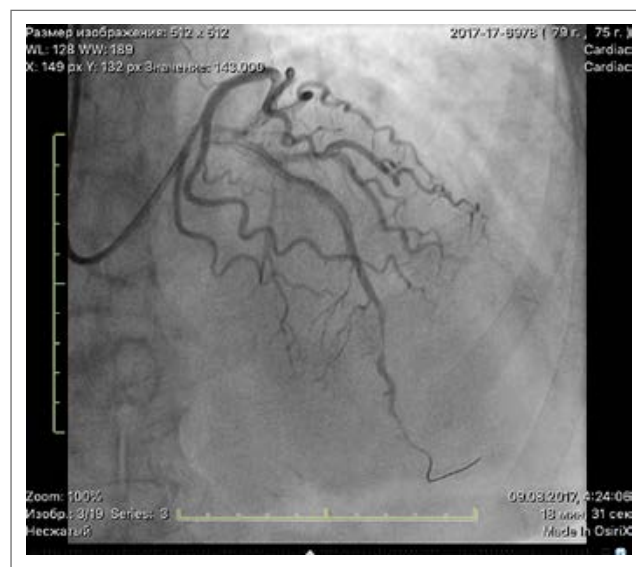


Рис. 1. Поражение ПНА в проксимальном сегменте, ДА, стенозированной в устье на 70%.

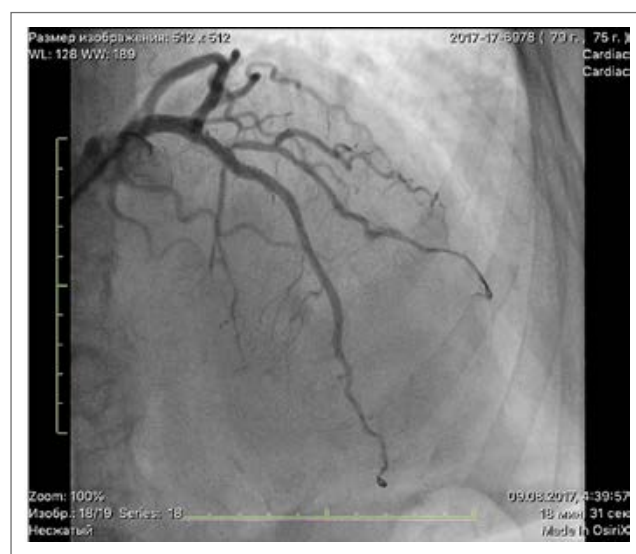


Рис. 2. ПНА после ТБКА.

2 раза в день, а также продолжена антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия по 60 мг 2 раза в день с дальнейшей заменой на ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Впоследствии на фоне подобранной терапии состояние пациентки оставалось стабильным. АД находилось в пределах 130–140/70 мм рт. ст., ангинозные боли не рецидивировали.

Обсуждение

Проведение всего объема диагностических мероприятий, в том числе КАГ, позволило выявить многососудистое поражение коронарных артерий у пациентки. Согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца наличие стенокардии напряжения с недостаточным эффектом от максимально возможной медикаментозной терапии, ангиографически верифицированного стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, а также гемодинамически значимых

стенозов 1–2 коронарных артерий, является поводом для проведения чрезкожного коронарного вмешательства, а именно ТБКА. Более 30 лет ТБКА является одним из самых проводимых вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которое зарекомендовало себя как эффективное и относительно безопасное [9, 10]. Факторами риска развития перипроцедурного повреждения миокарда у данной пациентки стали: возраст более 65 лет, многососудистое поражение, дисфункция левого желудочка, стенокардия напряжения высокого ФК [11]. Согласно формуле оценки риска развития перипроцедурного ИМ сумма составила 3,602, что больше 2,731. В данном случае к причинам возникновения ИМ 4а типа можно отнести развитие транзиторной ишемии при раздувании баллона во время проведения вмешательства, что сопровождается жалобами пациента на загрудинную боль и динамикой изменения сегмента ST на ЭКГ. Однако такие осложнения, как диссекция коронарной артерии, окклюзия крупной или боковой ветви, дистальная эмболизация и капиллярная обструкция, компретация коллатерального кровотока по типу феномена slow-no-reflow, также ведут к развитию перипроцедурного повреждения миокарда [9, 12].

В связи с использованием при проведении ТБКА контрастного вещества следует учитывать риск развития острого повреждения почек. В качестве компонентов патогенеза данного осложнения следует рассматривать: вазоконстрикцию, прямой токсический эффект на почечные каналы и увеличение оксидативного стресса [13].

Согласно шкале оценки риска возникновения контраст-индуцированной нефропатии у данной пациентки сумма баллов 12, что включает возраст 75 лет, анемию (гемоглобин 11,49 г/дл и дальнейшее снижение его уровня минимально до 10,28 г/дл), введение контрастного вещества в объеме 300 мл, а также уровень СКФ (СКД-ЕРІ) 45,24 мл/мин/1,73 м². Кроме того, необходимо учитывать повторные вмешательства с использованием контрастного вещества в течение 72 ч, что также увеличивает вероятность развития данного осложнения и необходимость проведения заместительной почечной терапии [7, 8].

В оценке состояния пациента решающую роль имеет проведение клинко-лабораторных исследований, а именно оценка уровня содержания в крови таких показателей, как гемоглобин, гематокрит, креатинин (до вмешательства и 48–72 ч после), высокочувствительный тропонин [8].

Среди инструментальных методов исследования в качестве оценки сократительной способности миокарда особое значение имеет проведение ЭхоКГ. Данный метод исследования позволяет выявить признаки появления новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения локальной сократимости [2].

Также известно, что пациентки женского пола достоверно реже получают своевременное лечение с использованием высокотехнологичных методов исходя из того, что женщины часто склонны к неправильной интерпретации симптомов, отсроченному обращению за помощью ввиду нежелания беспокоить семью или откладывать собственные заботы. При этом стоит учитывать психологические особенности женского организма, заключающиеся в более высоком уровне стрессовых факторов [14, 15].

Совокупность всех проведенных исследований позволила подтвердить у нашей пациентки развитие ИМ 4а типа.

В качестве превентивных мер данных осложнений принято использовать: тщательную оценку факторов риска, адекватную терапию сопутствующих заболеваний, проведение инфузионной терапии, индивидуальный подбор вида, объема и пути введения контрастного вещества, подготовку к проведению вмешательства [6, 9].

Таким образом, у пациентки с развившимся ИМ 4а типа, отсутствием острого контраст-индуцированного поражения почек, а также риском кровотечений по HAS-BLED 2 балла поводом для назначения тройной антиагрегантной терапии послужило наличие факторов риска ишемических событий, а именно: диффузное многососудистое поражение, наличие двух установленных стентов, предшествующая ТБКА, перипроцедурное повреждение миокарда в анамнезе, генетически обусловленное нарушение чувствительности к клопидогрелу [16].

Заключение

На сегодняшний день, учитывая увеличение числа пожилых больных с несколькими сопутствующими заболеваниями и нуждающимися в проведении ТБКА, находящихся в группе риска развития ИМ 4а типа и контраст-индуцированной нефропатии после проведения ТБКА, необходимо освещение данной проблемы в медицинских источниках и повышение осведомленности широкого круга практикующих врачей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ДА – диагональная артерия
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
ПНА – передняя нисходящая артерия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

сТн – сердечные тропонины
ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиограмма

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1100-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx799
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Circulation. 2018;138(20):e618-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617
- Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med*. 2010;11(6):444-9. doi: 10.2459/JCM.0b013e328335227c
- Mironova O, Ruda MYA. Myocardial infarction type 4a: Prevalence, risk factors and 1-year prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4 (Suppl. 1): 243. doi: 10.1177/2048872615599730
- Mirzaev KB, Sychev DA, Andreev DA. Genetics of clopidogrel resistance: Recent data. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;126:92-8. doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-92-98
- KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1

7. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016;102(8):638-48. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306962
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
9. Правдюк Н.Г., Новикова А.В., Королева Е.А. Инфаркт миокарда 4-го типа: особенности течения, профилактика и ведение больных после чрескожных коронарных вмешательств. *Клиницист*. 2016;10(2):43-9 [Pravdiuk NG, Novikova AV, Koroleva EA. Infarkt miokarda 4-go tipa: osobennosti techeniia, profilaktika i vedenie bol'nykh posle chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Klinitsist*. 2016;10(2):43-9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-43-49
10. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Инаури И.А., и др. Генетические факторы риска неблагоприятных результатов реваскуляризации миокарда. *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2019;20(11-12):1010-34 [Buziashvili II, Koksheniya IV, Inauri IA, et al. Генетические факторы риска неблагоприятных результатов реваскуляризации миокарда. *Bull Bakoulev Cent Cardiovascular Dis*. 2019;20(11-12):1010-34 (In Russ.)]. doi: 10.24022/1810-0694-2019-20-11-12-1010-1034
11. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med*. 2011;364:453-64. doi: 10.1056/NEJMra0912134
12. Vorobyova AV, Bondarenko BB, Bart VA, et al. Risk Assessment of Cardiac Events in Patients with Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, Accompanied by Myocardial Damage. *Transl Med*. 2019;6:15-24. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-3-15-24
13. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сиб. мед. журн*;31(3):61-7 [Vershinina EO, Repin AN. Kontrast-indutsirovannaia nefropatiia pri planovykh endovaskuliarnykh vmeshatel'stvakh na koronarnykh arteriiakh. *Sib. med. zhurn*;31(3):61-7 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67
14. Mehili J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*. 2020;106:487-92. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315555
15. Haider A, Bengs S, Luu J, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: Presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41:1328-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehz898
16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2020



OMNIDOCTOR.RU

AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии

А.Я. Гудкова^{1,2}, С.В. Лапкин¹, Т.Г. Бажанишвили¹, М.А. Трукшина², В.Г. Давыдова², А.Н. Крутиков^{1,2},
А.Н. Куликов^{1,3}, А.А. Стрельцова², С.Е. Андреева¹, Р.В. Грозов², А.А. Полякова^{1,2}, А.А. Костарева²,
Г.Н. Салогуб^{1,2}, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Приводятся сведения литературы и описание клинического течения заболевания при изолированном/преимущественном поражении сердца амилоидозом. Амилоидная кардиомиопатия является самой распространенной фенкопией гипертрофической кардиомиопатии. Подробно изложены современные возможности остеосцинтиграфии при проведении дифференциального диагноза между амилоидной кардиомиопатией, вызванной AL-амилоидозом, и транстиретиновым амилоидозом.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, фенкопии гипертрофической кардиомиопатии, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Гудкова А.Я., Лапкин С.В., Бажанишвили Т.Г., Трукшина М.А., Давыдова В.Г., Крутиков А.Н., Куликов А.Н., Стрельцова А.А., Андреева С.Е., Грозов Р.В., Полякова А.А., Костарева А.А., Салогуб Г.Н., Шляхто Е.В. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 487–496. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200689

REVIEW

AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods

Alexandra Ya. Gudkova^{1,2}, Sergei V. Lapekin¹, Tinatin G. Bezhanishvili¹, Maria A. Trukshina², Victoria G. Davydova², Aleksandr N. Krutikov^{1,2}, Aleksandr N. Kulikov^{1,3}, Anna A. Streltsova¹, Sofiia E. Andreeva¹, Roman V. Grozov², Anzhelika A. Poliakova^{1,2}, Anna A. Kostareva², Galina N. Salogub^{1,2}, Evgenii V. Shlyakhto^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

There are presented the literature data and a description of the clinical course of the disease in isolated/predominant cardiac amyloidosis. Amyloid cardiomyopathy is the most common phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. The modern possibilities of non-invasive diagnostics using osteoscintigraphy for the differential diagnosis between amyloid cardiomyopathy caused by AL- and transthyretin amyloidosis are described in detail.

Keywords: AL-amyloidosis, hypertrophic cardiomyopathy phenocopies, bone scintigraphy

For citation: Gudkova AY, Lapekin SV, Bezhanishvili TG, Trukshina MA, Davydova VG, Krutikov AN, Kulikov AN, Streltsova AA, Andreeva SE, Grozov RV, Poliakova AA, Kostareva AA, Salogub GN, Shlyakhto EV. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 487–496. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200689

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гудкова Александра Яковлевна – д.м.н., зав. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Тел.: +7(911)904-77-28; e-mail: alexagood-1954@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0156-8821

Лапкин Сергей Владимирович – врач высшей категории отделения радиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-4437-6969

Бажанишвили Тинатин Гелаевна – мл. науч. сотр. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-3167-6340

Трукшина Мария Александровна – вед. науч. сотр. НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-3597-6794

Давыдова Виктория Германовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-0233-5555

[✉]Alexandra Ya. Gudkova. E-mail: alexagood-1954@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0156-8821

Sergei V. Lapekin. ORCID: 0000-0003-4437-6969

Tinatin G. Bezhanishvili. ORCID: 0000-0002-3167-6340

Maria A. Trukshina. ORCID: 0000-0003-3597-6794

Victoria G. Davydova. ORCID: 0000-0002-0233-5555

К амилоидозу сердца приводит гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся структурно-функциональными нарушениями сердца вследствие отложения во внеклеточном матриксе аномального фибриллярного белка (амилоида). К амилоидным кардиомиопатиям (фенокопиям гипертрофической кардиомиопатии – ГКМП) наиболее часто приводят AL-амилоидоз, а также наследственные и ненаследственные формы транстретинового амилоидоза [1, 2]. Самой распространенной формой системного амилоидоза на протяжении многих десятилетий является AL-амилоидоз, на долю которого приходится около 67–68% всех случаев [1]. AL-амилоидоз встречается с частотой от 5 до 12 человек на 1 млн в год [3].

Поражение сердца при AL-амилоидозе варьируется от 50 до 90% случаев [4, 5] и, как правило, приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Чем ярче и многочисленнее внесердечные проявления и лабораторные признаки плазмоклеточной дискразии при AL-амилоидозе, тем короче путь к диагнозу [4, 5]. Наибольшие трудности диагностики до сегодняшнего дня возникают при «изолированном/преимущественном» поражении сердца при AL-амилоидозе, которое встречается у 5% больных [1, 6].

Приводим описание клинического случая.

Пациент – мужчина 59 лет.

История заболевания. Более 20 лет – анамнез гипертонической болезни, корригируемой, с редкими подъемами артериального давления (АД) до 170/90 мм рт. ст. (максимальное), «рабочее» 130/80 мм рт. ст. В последний год отметил уменьшение потребности в гипотензивной терапии для достижения целевых значений АД. На фоне настоящего ухудшения наблюдается нормотония, без гипотензивной терапии.

Ранее в течение 3 лет наблюдались редкие приступы давящих болей за грудиной при физической нагрузке (ФН), самостоятельно купирующиеся в покое. В июне 2018 г. больной госпитализирован в связи с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС).

На коронароангиографии (КАГ) выявлен стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) 80% и огибающей артерии (ОА) 70%. Выполнено стентирование ОА (1DES), ПМЖА (1BMS). На контрольной КАГ: области стентирования без признаков диссекций и тромбоза, кровоток по ОА и ветвям удовлетворительный, кровоток по ПМЖА, а также ее ветвям удовлетворительный.

На фоне терапии состояние пациента стабилизировалось. Через 3–4 мес (сентябрь 2018 г.) – повторное ухудшение: появление и прогрессирование одышки, быстрое снижение толерантности к ФН, эпизоды удушья в ночное время, отеки нижних конечностей.

Больной направлен на консультацию в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Жалобы:

- одышка при минимальной ФН;
- редкие приступы давящих болей за грудиной при ФН, самостоятельно купирующиеся в покое;

Крутиков Александр Николаевич – к.м.н., вед. науч. сотр. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», м.н.с. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6897-6171

Куликов Александр Николаевич – д.м.н., рук. отд. клинической физиологии и функциональной диагностики, зам. глав. врача по медицинской части (по терапии) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4544-2967

Стрельцова Анна Алексеевна – врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-2766-8946

Андреева София Евгеньевна – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-7306-9525

Грозов Роман Викторович – к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд. ЛРК №1 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-8016-7692

Полякова Анжелика Александровна – к.м.н., врач-кардиолог, м.н.с. лаб. кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-6655-5274

Костарева Анна Александровна – к.м.н., дир. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-9349-6257

Салогуб Галина Николаевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», зав. каф. внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-8951-1680

Шляхто Евгений Владимирович – акад. РАН, засл. деят. науки РФ, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Президент Российского кардиологического общества, гл. кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-2929-0980

Aleksandr N. Krutikov. ORCID: 0000-0001-6897-6171

Aleksandr N. Kulikov. ORCID: 0000-0002-4544-2967

Anna A. Streltsova. ORCID: 0000-0002-2766-8946

Sofia E. Andreeva. ORCID: 0000-0001-7306-9525

Roman V. Grozov. ORCID: 0000-0001-8016-7692

Anzhelika A. Poliakova. ORCID: 0000-0002-6655-5274

Anna A. Kostareva. ORCID: 0000-0002-9349-6257

Galina N. Salogub. ORCID: 0000-0001-8951-1680

Evgenii V. Shlyakhto. ORCID: 0000-0003-2929-0980

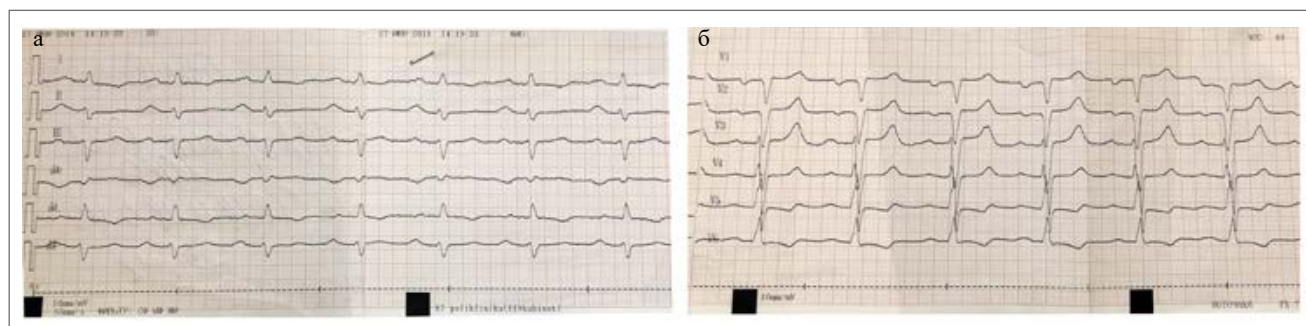


Рис. 1. ЭКГ больного 60 лет с AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца, лямбда-вариант.

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ-показателей за период наблюдения

Показатели	29.06.2018	10.08.2018	17.11.2018
Толщина МЖП, мм	24	24	24
Толщина ЗСЛЖ, мм	18	18	24
КДР ЛЖ, мм	51	49	49
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	25,4 (N 2,2–3,0)	24,4	24,4
ЛП, мм	56	56	60
ПП, мм	55×51	43×52	54×52
Индекс ПП, мл	60	63	63
ПЖ, мм	43 (N до 40)	45	47
ПСПЖ, мм	4	10	11
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	261	289	298
ФВ, %	47	33	28
СДЛА, мм рт. ст.	44	55	57
Кинетика миокарда ЛЖ	Диффузная гипокинезия	Диффузная гипокинезия	Диффузная гипокинезия
Диастолическая дисфункция	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ
Жидкость в полости перикарда	Небольшое количество	Небольшое количество	Небольшое количество

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, СДЛА – сердечное давление в легочной артерии.

- общая слабость, потеря массы тела (3 кг) при сохраненном аппетите.

Объективно. Состояние относительно удовлетворительное. Нормотония (АД 120 и 80 мм рт. ст.), при переходе из вертикального положения в горизонтальное (на 1-й минуте 110/80, на 3-й минуте 105/75), пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, 78 уд/мин. Проявления сердечной недостаточности (легкий цианоз губ, дыхание жесткое, гипостатические влажные хрипы в нижних отделах обоих легких. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Легкая пастозность стоп).

Выполнено (электрокардиография – ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография – ЭхоКГ)

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Низковольтажный характер ЭКГ (без динамики по сравнению с 06.2018). Признаки блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Атриовентрикулярная (АВ)-проводимость на верхней границе нормы.

Признаки увеличения левого (ЛП) и правого предсердия (ПП). Косвенные признаки гипертрофии левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ). Ненарастание зубца R в отведениях

V₁, V₂, V₃. Изменения процессов реполяризации в области переднебоковой стенки ЛЖ (-), зубцы T в отведениях I, aVL и (-+) V_{5,6}; **рис. 1.**

Данные ЭхоКГ представлены в **табл. 1** и на **рис. 2–5.**

Как представлено в **табл. 1** и на **рис. 2**, при ЭхоКГ-исследовании обнаружено:

- гипертрофия миокарда ЛЖ и ПЖ, индекс массы миокарда ЛЖ 261 г/м², толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 24 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) 18 мм → 24 мм, МЖП/ЗСЛЖ 1,33–1,0, что соответствует ГКМП-фенотипу. Размер полости ЛЖ не увеличен. Дилатация обоих предсердий (предсердно-желудочковое отношение 1,09–1,22), что соответствует осложненному ремоделированию, смешанный фенотип (ГКМП + рестриктивная кардиомиопатия – РКМП);
- прогрессирующая систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ: 47%→33%→28%). МЖП обращена выпуклостью в сторону ЛЖ. Нарастание толщины передней стенки ПЖ – ПСПЖ (4 мм → 10 мм → 11 мм). Расчетное систолическое давление в легочной артерии умеренно повышено (55–57 мм рт. ст.). Дилатация ПЖ. Выявлено небольшое количество свободной жидкости в полости перикарда;

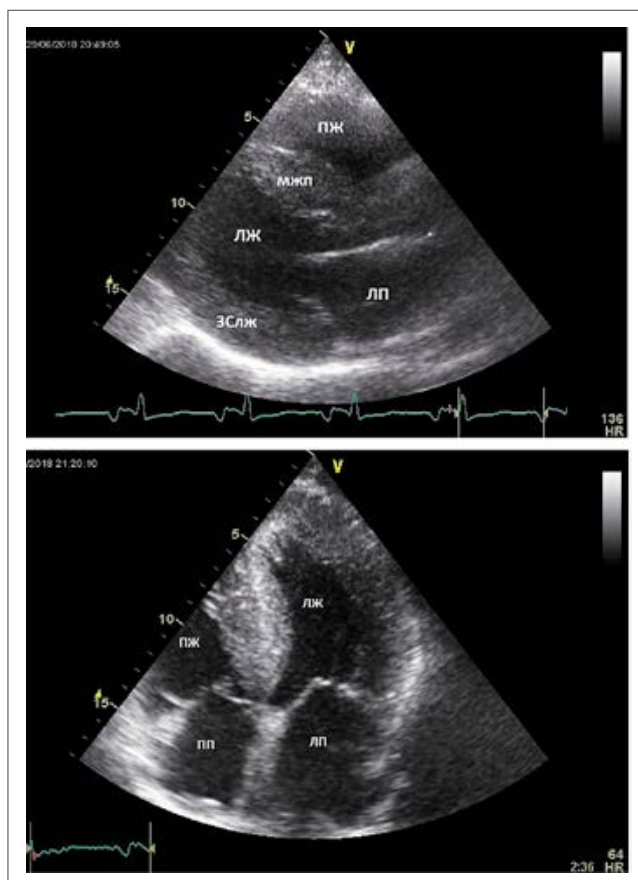


Рис. 2. ЭхоКГ пациента (парастеральная длинная ось ЛЖ и апикальное 4-камерное изображение).

- митральная и трикуспидальная регургитация 1–2 степени, незначительная приклапанная аортальная регургитация;
- *выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ*: рестриктивный тип наполнения ЛЖ (повышено конечно-диастолическое давление ЛЖ), $E/e' = 35$; максимальная скорость трикуспидальной регургитации 3,2 м/с (см. рис. 3, 4).

Резко снижена систолическая скорость движения кольца митрального клапана, низкие показатели деформации ЛЖ (средний 2D-strain = -4,4%, в большей степени нарушение кинетики задней, боковой и передней стенок ЛЖ, в меньшей степени снижены показатели деформации верхушки ЛЖ). Систолическая дисфункция ПЖ: TAPSE – 16 мм, TAVS – 7–8 см/с.

При суточном мониторингировании ЭКГ:

- Синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд/мин (от 68 до 107).
- Желудочковая эктопическая активность 5 градации по Руан в виде парных и групповых экстрасистол и пароксизмов желудочковой мономорфной тахикардии с ЧСС до 135 уд/мин **общей длительностью 6 с**.
- Наджелудочковая эктопическая активность в виде одиночных, парных и групповых экстрасистол, пароксизмов предсердной тахикардии, 1 эпизод комбинации желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (4 комплекса). **Зарегистрировано удлинение корригированного QT-интервала до 488 мс** в течение 437 мин, что может являться прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с сердечной недостаточностью.

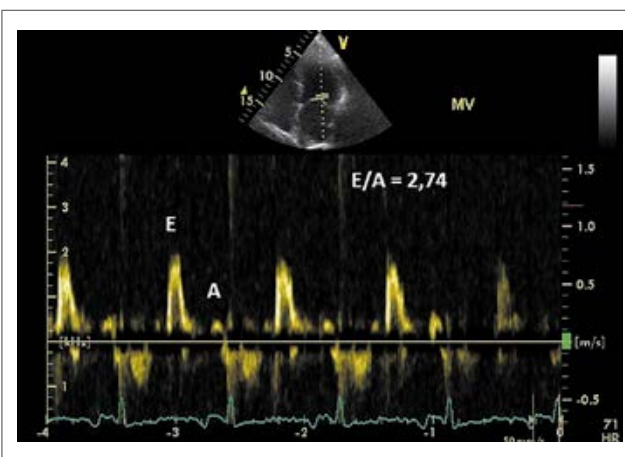


Рис. 3. Допплерограмма трансмитрального кровотока (Е – скорость раннего наполнения ЛЖ; А – скорость наполнения ЛЖ в фазу систолы предсердий). Паттерн свидетельствует о рестриктивном типе наполнения ЛЖ ($E/A > 2$), т.е. повышено давление в ЛП.

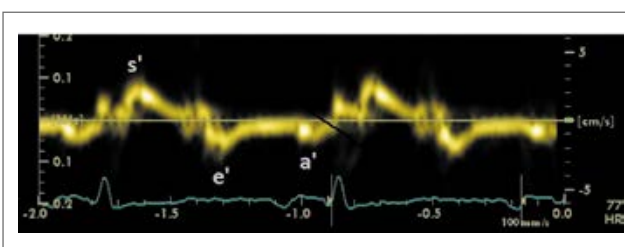


Рис. 4. Тканевая доплерограмма латеральной части митрального кольца (s', e', a' – скорости движения кольца митрального клапана в фазы систолы ЛЖ, раннего наполнения ЛЖ и систолы предсердий соответственно).

- АВ-блокада 2-й степени 2-го типа (Мобитц 2), паузы 2,2 с, не сопровождавшиеся обмороком Морганьи–Эдемса–Стокса (МЭС) (-).

Таким образом, у больного с длительным анамнезом корригируемой АГ и адекватной приверженностью терапии, ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшего ОКС, выявлены синдром *быстропрогрессирующей* бивентрикулярной ХСН, опасные для жизни желудочковые нарушения сердечного ритма и проводимости. Важно отметить наличие у пациента *смешанного фенотипа ГКМП+РКМП*, диастолической дисфункции ЛЖ (рестриктивный тип наполнения ЛЖ) и низковольтажной ЭКГ.

Дифференциальная диагностика проводилась между несемейной, необструктивной ГКМП и фенокопиями ГКМП, в первую очередь поражением сердца при различных формах амилоидоза.

Шаг №1. На основании анализа особенностей клинического течения заболевания, данных ЭКГ и трансторакальной ЭхоКГ можно сделать следующие выводы:

1. Прогрессирующая бивентрикулярная сердечная недостаточность с ФВ ЛЖ < 50% в отсутствие дилатационной фазы нетипична для ГКМП – болезни саркомера.

2. Прогрессирующее увеличение толщины ЗСЛЖ и ПСПЖ, смешанный фенотип (ГКМП+РКМП) характеризуют особенности ремоделирования сердца при инфильтративных заболеваниях миокарда и болезнях накопления.

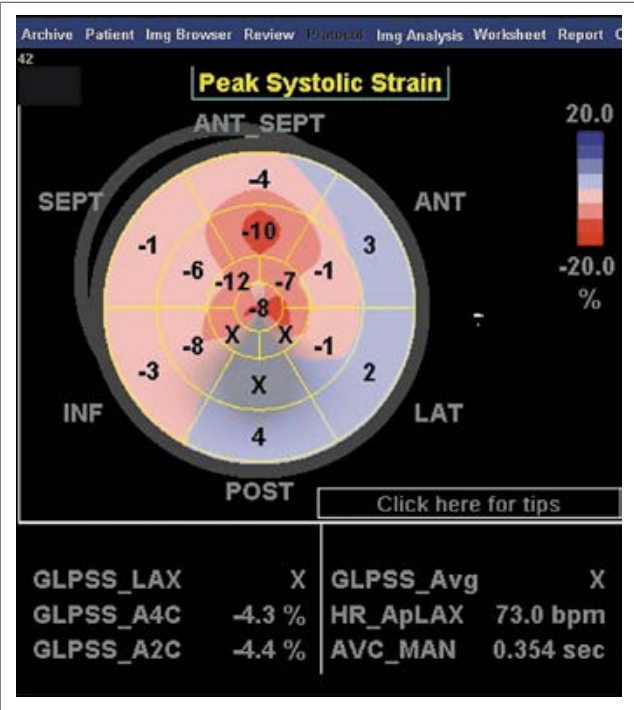


Рис. 5. Показатели продольной деформации на 17-сегментной схеме ЛЖ.

3. Комбинация 2 признаков – низкий вольтаж QRS на ЭКГ + увеличение толщины стенок ЛЖ ≥ 12 мм по данным ЭхоКГ указывает на принадлежность пациента к когорте риска амилоидной кардиомиопатии (чувствительность 75%, специфичность 67%) [4, 5].

4. Для ГКМП не характерен паттерн деформации ЛЖ (2D-strain), выявленный у пациента при ЭхоКГ.

5. Для амилоидоза характерно снижение продольной деформации в базальных и срединных сегментах ЛЖ при относительной сохранности верхушки, что имеет место у данного пациента и представлено на **рис. 5**.

Значительное снижение продольной деформации, в большей степени задней, боковой и передней стенок ЛЖ. При ГКМП деформация снижена в максимально гипертрофированных сегментах, у пациента – в менее гипертрофированных.

Шаг №2. Для подтверждения амилоидоза «золотым стандартом» является биопсия клинически пораженного органа (сердце, почки). Однако в связи с инвазивностью процедуры в качестве альтернативы может использоваться биопсия подкожного жира передней брюшной стенки [7, 8].

Результаты морфологического исследования подкожно-жировой клетчатки представлены на **рис. 6**.

Вокруг микрососудов в стенке артерий имеют место гомогенные эозинофильные массы, окрашиваемые кон-

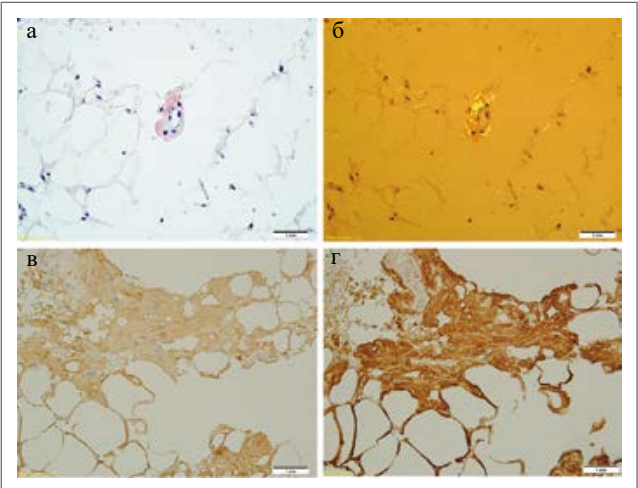


Рис. 6. Результаты морфологического исследования.

го-красным в красно-кирпичный цвет, в поляризованном свете – зеленое свечение (эффект двойного лучепреломления), что свидетельствует об отложении масс амилоида. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия ламбда-подтипа легких цепей иммуноглобулинов с рестрикцией каппа-цепи (см. **рис. 6, в, г**).

С целью исключения множественной миеломы проведено дополнительное обследование [9].

Амилоидогенный белок при AL-амилоидозе представляет собой легкую цепь иммуноглобулинов или фрагмент легкой цепи, который продуцируется клональной популяцией плазматических клеток в костном мозге или при моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) или в связи с множественной миеломой (приблизительно у 10–15% пациентов). Соотношение каппа к ламбда варьируется от 0,26 до 1,65. Если этот показатель превышает 1,65, предполагается избыток каппа-цепей, а при соотношении менее 0,26 – избыток ламбда-цепей [6].

При постановке диагноза AL-амилоидоза обращают внимание на изменение лабораторных показателей, характеризующих плазмоклеточную дискразию:

- наличие моноклонального белка (иммуноглобулин/легкая цепь) в сыворотке крови/моче, определяемого методом капиллярного электрофореза/иммунофиссации;
- повышение концентрации одной из свободных легких цепей иммуноглобулинов (вовлеченная цепь) в сыворотке крови и/или моче (нефелометрический метод, Freelite™, Бирмингем, Великобритания) с нарушением их нормального соотношения к/λ;
- увеличение количества плазматических клеток в миелограмме (обычно от 5 до 10% по данным аспирационной биопсии).

Оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и ламбда в сыворотке крови и моче подтвердила

Таблица 2. Результаты определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и моче

Свободные легкие цепи каппа и ламбда-цепи иммуноглобулинов в сыворотке крови	Свободные легкие цепи каппа и ламбда-цепи иммуноглобулинов в моче
Каппа-цепи 4,52 мкг/мл (3,25–15,81)	Каппа-цепи 0,44 мкг/мл (0,4–20)
Лямбда-цепи 342,70 мкг/мл (3,23–28,05)	Лямбда-цепи 0,12 мкг/мл (0,3–5,0)
Соотношение к/λ 0,013. Отмечена моноклональная продукция свободной цепи λ с нарушением соотношения к/λ	

Таблица 3. Результаты определения креатина, СКФ, сердечного тропонина и содержания белка в моче. Динамика лабораторных показателей

	17.11.2018	20.11.2018	21.11.2018	27.11.2018
Креатинин, мкмоль/л	109,0	96,0	91,0	-
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	63	74	79	-
Протеинурия (по ОАМ), г/л	0,10	-	0,25	-
Сердечный тропонин, нг/мл	0,26	0,33	0,60	0,24
Гемоглобин, г/л	151,7	148,6	141,2	151,0
NT-proBNP, пг/мл	2500	-	-	-

повышенное содержание легких цепей лямбда как основу для формирования амилоида (табл. 2).

Повышенный уровень легких цепей лямбда в сочетании с уровнем тропонина и натрийуретического пептида позволяет отнести пациента к группе высокого прогностического риска (табл. 3). Изменений в общем анализе мочи (ОАМ) не выявлено. Уровень креатинина 107,6 мкмоль/л, суточная микроальбуминурия 2,4 мг/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) незначительно снижена – 64 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI), что свидетельствует о хронической болезни почек С2А1, которую можно объяснить наличием у пациента гипертонической болезни и сахарного диабета, хронического пиелонефрита. Не получено данных в пользу поражения печени и других органов амилоидозом.

По данным миелограммы (аспирационная биопсия костного мозга) количество плазматических клеток в костном мозге не превышало 10% (6,3%).

У пациента отсутствовали типичные внесердечные проявления системного амилоидоза, такие как: периорбитальная пурпура (15%), макроглоссия (отмечается у 9–20% больных), ногтевая дистрофия, туннельный карпальный синдром (отмечается у 21% больных) и др. [1]. Не складывается впечатление о поражении почек как критерия CRAB [9].

С целью исключения поражения костей при множественной миеломе проведена **комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография всего тела с фтордезоксиглюкозой**: признаков костного деструктивного синдрома, а также патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в зоне исследования не выявлено. Аденопатия лимфоузлов средостения с низкой метаболической активностью. Уровень ионизированного Са – 1,17 ммоль/л в пределах референсных значений (1,16–1,32 ммоль/л).

Таким образом, данных в пользу множественной миеломы не получено. При этом значительное повышение уровня одной из легких цепей иммуноглобулинов (лямбда), а также ее доминирование при иммуногистохимическом исследовании биоптата подкожного жира передней брюшной стенки свидетельствует о развитии у пациента AL-амилоидоза. Подозрение на вовлечение в патологический процесс сердца сформулировано на основании особенностей клинического течения и анализа ЭКГ, ЭхоКГ, тканевой доплерографии.

Шаг №3. Важность своевременной постановки этиологического диагноза амилоидоза (AL vs ATTR) определяется принципиально разными подходами к терапии, тем более что в настоящее время существует ряд новых эффективных

препаратов для лечения и того, и другого типа амилоидоза [10, 11]. При секвенировании гена транстиретина мутаций не обнаружено.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.) по ГКМП для пациентов, имеющих симптомы, признаки и неинвазивные маркеры амилоидоза, рекомендовано проведение остеосцинтиграфии (ОСГ) с бисфосфонатами.

ОСГ позволяет дифференцировать AL- и ТТ-амилоидоз по интенсивности поглощения миокардом РФП (^{99m}Tc-пирофосфат и ^{99m}Tc-DPD; класс Па, уровень доказательности В) [12]. Более выраженный захват РФП наблюдается при ТТ-амилоидозе, более слабый – при AL-амилоидозе. Кроме того показано, что при неамилоидных формах кардиомиопатий захват РФП миокардом отсутствует [13–15].

Проведена статическая полипозиционная ОСГ с ^{99m}Tc-фосфотех (этидроновая кислота; «НПО Диамед», Москва) костей скелета в режиме «все тело» – очаги патологической фиксации РФП у пациента не выявлены. В проекции миокарда ЛЖ определяется среднеинтенсивное накопление РФП, что может свидетельствовать о наличии амилоидных отложений в миокарде (рис. 7, а).

Для сравнения приведены данные статической полипозиционной скintiграфии костей скелета в режиме «все тело» больного 60 лет с доказанным ATTR-амилоидозом, опубликованные нами ранее [16]. Индекс сердце/контралатеральная область >1,5 характерен для транстиретинового амилоидоза, соответственно <1,5 – для AL-амилоидоза, что продемонстрировано на рис. 7.

Таким образом, результаты обследования больного свидетельствуют в пользу диагноза:

AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

Сопутствующая патология: ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). ОКС (2018 г.). КАГ со стентированием ОА и ПМЖА. Гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Осложнения: ХСН III ФК, 2б стадия. АВ-блокада 2-й степени 2-го типа (Мобитц 2). Желудочковые нарушения сердечного ритма V градации по Lown, МЭС (-).

Важность отбора пациентов с AL-амилоидозом для проведения этиопатогенетического лечения диктуется более высоким уровнем посттрансплантационной смертности по сравнению с пациентами с миеломой (до 12–40% против 5% по данным различных авторов). Необходимо соблюдать баланс между эффективностью выбранного режима и способностью пациента перенести его токсичность [17–20].



Рис. 7. Результаты ОСГ пациента: изолированный кардиальный AL-амилоидоз (а) и при генетически обусловленном не-V30M-транстриретиновом амилоидозе (б); больной с AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца; а – коэффициент дифференциального накопления 1:1,43; б – больной с не-V30M ATTR с преимущественным поражением сердца. Коэффициент дифференциального накопления 1:1,99 [8, 9].

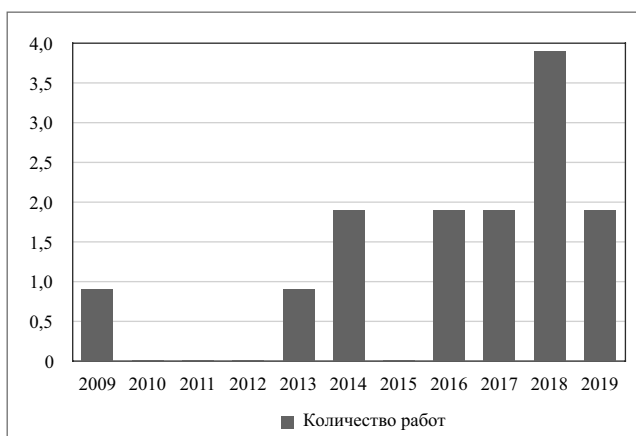


Рис. 8. Количество описанных клинических случаев поражения сердца при AL-амилоидозе в России по данным E-library за последние 10 лет.

S. Kumar и соавт. (2012 г.) показана прогностическая значимость еще одного показателя – разности между вовлеченными и невовлеченными легкими цепями (dFLC $\geq$ 180 мг/л) [21], на основании чего создана и валидирована новая прогностическая модель, где каждый показатель оценивается в 1 балл: сTnT $\geq$ 0,025 нг/мл, мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) $\geq$ 1800 пг/мл, dFLC $\geq$ 180 мг/дл [21].

Выделено 4 стадии (I, II, III, IV) в зависимости от количества баллов (табл. 4, 5).

К определяющим критериям относятся: физиологический возраст менее 70 лет (пациенту 59 лет), общесоматический статус ХСН $\leq$ II ФК (шкала Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA), у пациента тяжесть ХСН на фоне проводимой терапии соответствует III ФК (NYHA), уровень сердечного тропонина Т $<$ 0,06 нг/мл (уровень сердечного тропонина варьируется от 0,24 до 0,6 нг/мл), систолическое АД более 90 мм рт. ст. (у пациента АД 120–110/80), клиренс креатинина $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м² (у пациента СКФ – СКД-EPI – варьируется от 63 до 79 мл/мин/1,73 м²), а также менее чем 3 органа значительного поражения [22]. Наилучшие результаты достигаются у пациентов группы низкого риска [21], к которым относятся 15–20% пациентов [23]. Пациент не относится к группе низкого риска, которым показана аутологичная трансплантация стволовых периферических клеток крови. Ожида-

Таблица 4. Балльный метод оценки лабораторных показателей

Характеристика	Баллы
Разница между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов (dFLC) $\geq$ 180 мг/л	1
Сердечный тропонин (сTnT) $>$ 0,025	1
NT-proBNP $>$ 1800 пг/мл	1

Таблица 5. Стадии AL-амилоидоза и медиана выживаемости (адаптировано [21])

Стадия	Баллы	% пациентов	Медиана общей выживаемости, мес
I (0 баллов)	0	25	94,1
II (1 балл)	1	27	40,3
III (2 балла)	2	25	14
IV (3 балла)	3	23	5,8

емая медиана продолжительности жизни нашего пациента составляет 5,8 мес. Для сравнения, по данным S. Dubrey и соавт., медиана выживаемости пациентов после постановки диагноза в среднем составляла 1,08 года (0,83–1,25) [5]. Наш пациент относится к пациентам высокого риска (IV стадия).

Несмотря на высокий риск неблагоприятного исхода, принято решение о проведении терапии, однако до начала терапии наступила внезапная сердечная смерть (BCC).

Заключение

Изолированное/преимущественное поражение сердца амилоидозом до настоящего времени остается недооцененной причиной ХСН. Диагноз амилоидоза сердца должен быть исключен у всех пациентов с быстропрогрессирующей сердечной недостаточностью с изначальной сохранной далее сниженной ФВ ЛЖ, ассоциированной с осложненным ремоделированием (ГКМП+РКМП). По нашим данным и исследованиям других авторов показано, что до верификации диагноза больные наблюдаются под кодами других заболеваний (ИБС, миоперикардит, различные идиопатические кардиомиопатии), обращаются к пяти и более врачам [24, 25]. За последние 10 лет отмечается рост публикаций, посвященных описанию отдельных пациентов с амилоидной кардиомиопатией (рис. 8).

Практически все авторы описывают клинический статус пациента с амилоидной кардиомиопатией на далеко зашедшей стадии заболевания [26–29] либо случаи посмертной диагностики AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца [30, 31].

В работе В.В. Рамеева и соавт. (2019 г.) показано, что у пациентов с AL-амилоидозом наиболее неблагоприятное влияние на течение заболевания и риск летального исхода оказывали ХСН и ортостатическая гипотензия, а также основные структурно-функциональные параметры миокарда: толщина миокарда $>$ 14 мм, рестриктивный тип наполнения



Рис. 9. Алгоритм выявления амилоидных кардиомиопатий (адаптировано [33]).

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.

ЛЖ, снижение сократимости миокарда [32]. По нашим данным [25, 31] и сведениям литературы [32], наиболее агрессивные темпы прогрессирования неблагоприятного варианта ремоделирования (англ. adverse remodeling) характерны для поражения сердца при AL-амилоидозе.

Согласно рекомендациям экспертов (2019 г.) серьезным вызовом для клиницистов является создание алгоритма действий врача, которые приведут к выявлению амилоидных кардиомиопатий при транстретиновом (tt wt) и AL-амилоидозе на более ранних сроках (рис. 9).

В первую очередь это относится к случаям «изолированного/преимущественного» поражения сердца амилоидозом. При AL-амилоидозе промежуток времени между выявлением «беспричинной гипертрофии ЛЖ» и продвинутой стадией заболевания, характеризующейся смешанным фенотипом (ГКМП+РКМП), тяжелой сердечной недостаточностью, опасными для жизни желудочковыми нарушениями ритма и проводимости, так называемое «окно возможностей», может составлять от 3 до 6 мес. Без лечения от появления первых симптомов поражения сердца (часто недиагностируемых) до летального исхода при AL-амилоидозе проходит от 6–12 мес. Риск ВСС увеличивается в зависимости от стадии заболевания. Имплантация кардиовертера-дефибрилятора пациентам с амилоидозом сердца менее эффективна, и влияние на долгосрочный прогноз, в отличие от ГКМП – болезни саркомера, не доказано [34]. Описаны случаи электромеханической диссоциации

как причины ВСС при амилоидных кардиомиопатиях у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [35]. Наличие у нашего пациента коронарной болезни сердца являлось дополнительным негативным фактором, утяжеляющим течение и прогноз заболевания. Необходимо учитывать, что при AL-амилоидозе с поражением сердца возможно также наличие выраженной ишемии миокарда и инфаркта миокарда, обусловленных обструктивным поражением интрамуральных коронарных артерий [36]. Набор фармакологических препаратов ограничен мочегонными. β-Адреноблокаторы не рекомендуются для долгосрочной терапии и могут усугубить симптоматику из-за относительно быстрого развития проаритмогенных побочных эффектов и прогрессирования ХСН. Из-за выраженного увеличения жесткости ЛЖ резерв увеличения ударного объема (УО) при нагрузке крайне мал, поэтому сердечный выброс при амилоидозе зависит от ЧСС. Снижение ЧСС на фоне терапии β-адреноблокаторами приводит к снижению сердечного выброса и нарастанию ХСН [36, 37]. Внезапная сердечная смерть и застойная сердечная недостаточность являются наиболее частыми причинами смерти.

Однако при ранней диагностике современная медицина в состоянии помочь и продлить жизнь пациентам на годы.

Каждый шаг в патогенезе AL-амилоидоза, начиная от продукции белка-предшественника и заканчивая формированием амилоидных отложений, может быть точкой

приложения для терапии. На протяжении последних десятилетий основной целью терапии является подавление клональной продукции легких цепей иммуноглобулинов плазматическими клетками, являющимися субстратом для формирования данного вида амилоидоза. С этой целью могут быть использованы препараты, зарегистрированные для лечения множественной миеломы. Наиболее эффективными признаны химиотерапевтические режимы на основе протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба (комбинации с глюкокортикостероидами, Циклофосфаном/мелфаланом) [17–20], позволяющие достигать гематологического ответа у 24–65% больных, что может способствовать снижению темпов прогрессии органных дисфункций [21]. Терапия на основе иммуномодулирующего препарата леналидомид не продемонстрировала высокой эффективности (гематологический ответ у 8–25% больных). Важно отметить необходимость проведения высокодозной химиотерапии мелфаланом в дозе 140–200 мг/м² с последующей аутологичной трансплантацией стволовых периферических клеток крови в 1-й линии терапии у пациентов, удовлетворяющих критериям возможности проведения данной процедуры [22]. Важность отбора пациентов диктуется более высоким уровнем посттрансплантационной смертности по

сравнению с пациентами с миеломой (до 12–40% против 5% по данным различных авторов) [23].

Внедрение ОСГ в кардиологическую клиническую практику существенно увеличивает возможности неинвазивной диагностики поражения сердца различными формами амилоидоза. Возможно, это позволит сократить время до постановки диагноза, способствовать своевременному началу этиопатогенетического лечения и, следовательно, сделать первые шаги к улучшению прогноза.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России по теме: «Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза», № госрегистрации АААА-А18-118070690073-2.

The study is performed within the Governmental Task force of the Ministry of Health of the Russian Federation “Molecular and genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in various cardiomyopathies” № АААА-А18-118070690073-2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АВ – атриовентрикулярный
АД – артериальное давление
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАГ – коронароангиография
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОА – огибающая артерия
ОКС – острый коронарный синдром
ОСГ – остеосцинтиграфия
ПЖ – правый желудочек

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
ПП – правое предсердие
ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
РФП – радиофармпрепарат
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209–13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Skinner M, Sanchowala V, Seldin DC, et al. High-Dose Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with AL Amyloidosis: An 8-Year Study. *Ann Intern Med*. 2004;140(2). doi: 10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00008
- Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151(8):611–7
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75–84. doi: 10.1136/hrt.2009.190405
- Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460–6. doi: 10.1093/ndt/gfy291
- van Garmen II, Hazenberg BPC, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2015–21. doi: 10.1002/art.21902
- Picken MM. Amyloidosis. Where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):545–51. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.545
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14–26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007;109(2):465–70. doi: 10.1182/blood-2006-07-032987
- Zamorano JL, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
- Ryzhkova DV, Makurova TV, Kozlenok AV, Mitrofanova LB. Scintigraphic diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis (clinical case demonstration). *Russ Electron J Radiol*. 2017;7(1):117–22. doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-1-117-122
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195–201. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
- Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В., и др. Не val30met-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений

- литературы и клиническое наблюдение. *Рос. кардиол. журн.* 2018;2:21-128 [Gudkova AY, Polyakova AA, Amelin AV, et al. Non-Val30Met-transferrin amyloid cardiomyopathy. Literature review and clinical case. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018;2:21-128 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-21-128
17. Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol.* 2016;172(2):170-86. doi: 10.1111/bjh.13805
 18. Sanchirawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1331-41. doi: 10.2215/CJN.02740806
 19. Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(16):2498-506. doi: 10.1182/blood-2014-04-568329
 20. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1031-7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8220
 21. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724
 22. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3741-9. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015
 23. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, et al. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2019;5187(5):642-52. doi: 10.1111/bjh.16143
 24. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther.* 2015;32(10):920-8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0
 25. Семернин Е., Полякова А., Крутиков А., и др. Системные формы амилоидоза в когорте пациентов с рефрактерной хронической сердечной недостаточностью в Санкт-Петербурге. Редкие орфанные заболевания и врожденные пороки развития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. СПб., 2014; с. 204-18 [Semernin E, Polyakova A, Krutikov A, et al. Sistemye formy amiloidoza v kogorte patsientov s refrakternoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu v Sankt-Peterburge. Redkie orfannye zabolevaniya i vrozhdennye poroki razvitiya. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki, profilaktiki, lecheniya i reabilitatsii. Sankt-Peterburg, 2014; p. 204-18 (In Russ.)].
 26. Загребнева А.И., Потешкина Н.Г., Кузнецов Д.И., Бабак В.В. Системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой: клиническое наблюдение. *РМЖ.* 2018;12(II):107-9 [Zagrebneva AI, Poteshkina NG, Kuznetsov DI, Babak VV. Sistemyi amiloidoz, assotsirovannyi s mnozhestvennoi mielomoi: klinicheskoe nablyudenie. *RMZh.* 2018;12(II):107-9 (In Russ.)].
 27. Назипова З.М., Халиуллина Л.Р., Ахмадеев А.Р., и др. Клинический случай AL-амилоидоза. *Практ. медицина.* 2017;8(109):99-101 [Nazipova ZM, Khaliullina LR, Akhmadeev AR, et al. Clinical case of AL-type amyloidosis. *Prakt. meditsina.* 2017;8(109):99-101 (In Russ.)].
 28. Галеева З.М., Галевич А.С., Балеева Л.В., и др. Случай амилоидоза в кардиологической практике. *Кардиология.* 2019;59(1):93-6 [Galeeva ZM, Galyavich AS, Baleeva LV, et al. The Case of Amyloidosis in Cardiological Practice. *Kardiologiya.* 2019;59(1):93-6 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.1.10221
 29. Смирнова Е.А., Филоненко С.П. Хроническая сердечная недостаточность у больной с системным амилоидозом, ассоциированным с множественной миеломой (клиническое наблюдение). *Сердечная недостаточность.* 2016;11(5):376-80 [Smirnova EA, Filonenko SP. Chronic heart failure in a female patient with systemic amyloidosis associated with multiple myeloma (case report). *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2016;11(5):376-80 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhfj.2016.5.2253
 30. Пашковкина О.В., Путинцев В.А., Богомолов Д.В., и др. Случай посмертной диагностики плазмцитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Литературная справка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018;4(2):2-61 [Pashkovkina OV, Putintsev VA, Bogomolov DV, et al. The case of post-mortem diagnosis of plasmacytoma and systemic AL-amyloidosis with primary cardiac involvement. Literary references. *Kremlevskaya meditsina. Klin. vestnik.* 2018;4(2):2-61 (In Russ.)]. doi: 10.26269/9hyn-vw44
 31. Рыбакова М.Г., Семернин Е.Н., Кузнецова И.А., Гудкова А.А. Кардиальные проявления амилоидоза. *Архив патологии.* 2009;71(2):3-7 [Rybakova MT, Semernin EN, Gudkova AY, Kuznetsova IA. Cardiac manifestations of amyloidosis. *Arkhiv patologii.* 2009;71(2):3-7 (In Russ.)].
 32. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(2):49-56 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2019;28(2):49-56 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56
 33. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
 34. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: A review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(2). doi: 10.1161/JAHA.111.000364
 35. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):155-62. doi: 10.1007/s10741-014-9464-5
 36. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, et al. Myocardial infarction with "clean coronaries" caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. *Amyloid.* 2011;18(3):160-4. doi: 10.3109/13506129.2011.571319
 37. Семернин Е.Н., Баранова Е.И., Кузнецова И.А., и др. Под ред. Е.В. Шляхто. Алгоритмы диагностики и врачебная тактика при поражении сердечно-сосудистой системы различными формами амилоидоза. Пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2009; с. 95 [Semernin EN, Baranova EI, Kuznetsova IA, et al. Ed. E.V. Shlyakhto. Algoritmy diagnostiki i vrachebnaya taktika pri porazhenii serdechno-sosudistoi sistemy razlichnymi formami amiloidoza. Posobie dlya vrachei. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SPbGMU, 2009; p. 95 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2020



OMNIDOCUTOR.RU

Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*.

Часть 1. Показания и противопоказания к исследованию.

Основные методики

М.А. Тереничева^{✉1}, О.В. Стукалова¹, Р.М. Шахнович¹, С.К. Терновой^{1,2}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время роль магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда значительно возросла. Метод признан «золотым стандартом» дифференциальной диагностики ишемического и неишемического, а также острого и хронического повреждения миокарда. В данной части обзора будут представлены основные методики магнитно-резонансной томографии сердца, данные о безопасности метода, основные показания и противопоказания к проведению исследования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, магнитно-резонансная томография сердца, противопоказания к магнитно-резонансной томографии сердца

Для цитирования: Тереничева М.А., Стукалова О.В., Шахнович Р.М., Терновой С.К. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. Часть 1. Показания и противопоказания к исследованию. Основные методики. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 497–501. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200687

REVIEW

The role of cardiac magnetic resonance imaging (cardiovascular magnetic resonance) in defining the prognosis of patients with acute *ST*-segment elevation myocardial infarction. Part 1. Indications and contraindications to cardiovascular magnetic resonance

Mariya A. Terenicheva^{✉1}, Olga V. Stukalova¹, Roman M. Shakhnovich¹, Sergey K. Ternovoy^{1,2}

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Recently, the role of cardiac magnetic resonance imaging (cardiovascular magnetic resonance) in the diagnosis of coronary artery disease and acute myocardial infarction has increased significantly. This method is defined as the “gold standard” for differentiation between ischemic vs non-ischemic and acute vs chronic myocardial injury. This part of the review summarizes the main methods of cardiovascular magnetic resonance, its safety, indications and contraindications.

Keywords: *ST*-elevation myocardial infarction, cardiovascular magnetic resonance, contraindications to cardiac magnetic resonance imaging

For citation: Terenicheva MA, Stukalova OV, Shakhnovich RM, Ternovoy SK. The role of cardiac magnetic resonance imaging (cardiovascular magnetic resonance) in defining the prognosis of patients with acute *ST*-segment elevation myocardial infarction. Part 1. Indications and contraindications to cardiovascular magnetic resonance. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 497–501. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200687

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тереничева Мария Алексеевна – аспирантка отд. неотложной кардиологии, врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии 1-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(905)587-41-34; e-mail: starcad@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6064-4663

Стукалова Ольга Владимировна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. томографии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: olgastukalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8377-2388

Шахнович Роман Михайлович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: shakhnovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3248-0224

Терновой Сергей Константинович – акад. РАН, д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. томографии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: prof_ternovoy@list.ru; ORCID: 0000-0003-4374-1063

[✉]Mariya A. Terenicheva. E-mail: starcad@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6064-4663

Olga V. Stukalova. E-mail: olgastukalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8377-2388

Roman M. Shakhnovich. E-mail: shakhnovich@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3248-0224

Sergey K. Ternovoy. E-mail: prof_ternovoy@list.ru; ORCID: 0000-0003-4374-1063

Введение

В последнее время все большее значение в изучении состояния миокарда при инфаркте миокарда (ИМ) приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Ранее МРТ использовалась, в основном, в качестве метода 2-й линии диагностики [1]. Однако уже в 4-м универсальном определении ИМ МРТ сердца рекомендована в качестве основного инструмента дифференциальной диагностики ишемического и неишемического, острого и хронического повреждений миокарда [2]. Метод постоянно совершенствуется и позволяет выявить очагово-рубцовые изменения миокарда даже вследствие небольших субэндокардиальных инфарктов массой от 1 г [3], оценить перфузию миокарда [4]. В настоящее время наиболее распространенными показаниями к выполнению МРТ сердца являются: уточнение наличия ишемического повреждения миокарда либо зон ишемии, диагностика миокардита, определение жизнеспособности миокарда, а также подозрение на наличие врожденных пороков сердца, заболеваний перикарда, опухолей сердца и патологий крупных сосудов (рис. 1).

Помимо диагностических возможностей МРТ сердца позволяет детально оценивать зону ИМ: размер некроза, выраженность отека, микрососудистой обструкции (МСО), наличие и выраженность интрамиокардиального кровоизлияния (ИМК), состояние невовлеченного миокарда [3]. Развитие этого направления МРТ в перспективе может способствовать разработке новых методов и направлений лечения дисфункции миокарда. Таким образом, МРТ сердца занимает одно из ведущих мест среди методов изучения состояния миокарда после перенесения инфаркта.

В первой части данного обзора описаны основные современные методики МРТ сердца, которые используются в диагностике повреждения миокарда и стратификации риска у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST), основные показания, противопоказания и ограничения проведения исследования.

Безопасность МРТ

Большинство МР-томографов, использующихся для исследования сердца, имеет напряженность магнитного поля 1,5 Тл. В настоящее время в клинической практике применяются томографы с полем до 3 Тл включительно. Воздействие магнитного поля безопасно, однако имеет свои ограничения у отдельных категорий пациентов (табл. 1).

Потенциально влияние магнитного поля может привести к смещению имплантированных металлических устройств, а радиочастотное излучение томографа может вызвать их нагревание. В связи с этим в первые годы появления коронарных стентов проведение МРТ было рекомендовано только после завершения процессов их эндотелизации, не ранее чем через 6–8 нед после стентирования [4]. Однако многочисленные последующие исследования, как экспе-



Рис. 1. Основные показания к выполнению МРТ сердца [5, 6].

риментальные, так и клинические, убедительно показали безопасность выполнения МРТ даже в значительно более ранние сроки после имплантации стентов.

Коронарные стенты (так же как и стенты периферических артерий, большинство клапанных протезов и стент-графты) являются «пассивными» устройствами, в которых отсутствуют компоненты, активируемые электрическими и магнитными воздействиями. Они изготавливаются из неферромагнитного материала, в состав которого обычно входят титан, титановый сплав, нитинол. В исследованиях, изучавших возможность нагревания стентов при МР-исследовании, наблюдалось увеличение их температуры менее чем на 1°C для одного стента и менее чем на 2°C для двух длинных, перекрывающих друг друга стентов [7]. В клинических исследованиях показано, что проведение МРТ даже сразу после имплантации стентов на томографах с напряженностью магнитного поля до 3 Тл включительно безопасно [8]. Ни в одном исследовании, как голометаллических стентов, так и стентов с лекарственным покрытием, не отмечено их смещения и связанного со смещением риска тромбоза [9]. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного осложнения в ходе проведения МРТ, в том числе в отдаленном периоде. Таким образом, проведение МРТ сердца у пациентов с имплантированными голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием безопасно и может быть выполнено сразу после имплантации [10].

Таблица 1. Абсолютные противопоказания к выполнению МРТ

МР-несовместимый искусственный водитель ритма
Кардиовертер-дефибриллятор, устройства для гемодинамической поддержки, устройства для ресинхронизирующей терапии
Металлические инородные тела (особенно расположенные интракраниально, интраорбитально)
Различные металлические устройства на сосудах головного мозга

Таблица 2. Условия возможности выполнения МРТ у пациентов с МР-совместимым кардиостимулятором [11]

С момента имплантации ЭКС должно пройти более 6 нед
Пекторальная локализация имплантата (предпочтительно правая)
Отсутствие других противопоказаний к МРТ (например, МР-несовместимые электроды)
Отсутствие переходников и адаптеров электродов in situ

Таблица 3. Протокол МРТ сердца с отсроченным контрастированием

Бесконтрастная часть	
Кино-МРТ	Оценка структурной патологии камер сердца, размеров камер сердца и объемных показателей, фракции выброса ЛЖ и ПЖ, нарушений локальной сократимости
T2-ВИ	Выявление отека (повышение ИС более чем в 2 раза в сравнении с неповрежденным миокардом)
Контрастная часть	
Раннее контрастирование (через 2 мин после внутривенного введения контрастного препарата)	Выявление муральных тромбов ЛЖ и выявление и определение степени повреждения микрососудистого русла
Отсроченное контрастирование (через 10–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата)	Количественная оценка размера инфаркта, гетерогенной зоны. Оценка устойчивых очагов МСО и ИМК

В последние десятилетия ведется активная разработка МР-совместимых устройств. Так, уже с 2008 г. внедрены в клиническую практику МР-совместимые модели электрокардиостимуляторов (ЭКС). Большинство крупных фирм в настоящее время выпускает МР-совместимые модели ЭКС (Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik). Однако проведение МРТ у пациентов с МР-совместимыми ЭКС не является рутинной процедурой и требует выполнения определенных правил (табл. 2). Подготовка такого пациента к МРТ требует предварительного обследования (например, рентгенография органов грудной клетки для уточнения положения и целостности электрода, наличия рентгеноконтрастных маркеров МР-совместимости) и мультидисциплинарного сотрудничества врачей различных специальностей (рентгенолога, интервенционного аритмолога/сердечно-сосудистого хирурга).

Устройства для гемодинамической поддержки, включая внутриаортальный баллонный контрапульсатор, устройства поддержки левого (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) относятся к «активным» устройствам и являются сложными механизмами, состоящими из деталей, обладающих в разной степени ферромагнитными свойствами, а также подвижных частей и электрических компонентов. Их использование является абсолютным противопоказанием к проведению МРТ [8].

Наличие у пациентов металлических однородных тел в глазнице, в веществе головного мозга, металлические устройства на сосудах головного мозга являются абсолютным противопоказанием к выполнению МРТ любой части тела вследствие высокого риска их смещения и повреждения окружающих тканей.

Перечень относительных противопоказаний к МРТ значительно больше и включает в себя клаустрофобию, психические расстройства, другие (не перечисленные в таблице) имплантируемые устройства, состояние гипертермии, беременность и др. В каждом случае вопрос возможности выполнения исследования решается индивидуально, решение принимается совместно лечащим врачом-кардиологом и рентгенологом.

Протокол МРТ сердца у больного с острым ИМ требует введения контрастных препаратов, содержащих соединения гадолиния. Такие контрастные вещества являются более

безопасными по сравнению с йодсодержащими в отношении их влияния на функцию почек. Однако применение гадолинийсодержащих контрастных препаратов у пациентов со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) в редких случаях ассоциируется с развитием нефрогенного системного фиброза (фиброзирование кожи с формированием контрактур и внутренних органов – сердце, легкие, печень, скелетная мускулатура – у больных с терминальными стадиями хронической почечной недостаточности). Поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется избегать исследований, требующих введения гадолинийсодержащих контрастных препаратов [12, 13], а при невозможности – использовать контрастные препараты с макроциклическим строением молекулы [14]. Имеющиеся данные о возможном депонировании гадолиния в веществе мозга, коже у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью при повторных контрастных исследованиях также указывают на целесообразность применения у этой категории больных макроциклических контрастных препаратов [15].

Основные методики контрастной МРТ сердца

Протокол МРТ сердца с контрастированием состоит из бесконтрастной части, включающей кино-МРТ и T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в стандартных проекциях, и контрастной МРТ. Контрастная часть включает оценку раннего (через 2 мин после внутривенного введения контрастного препарата) и отсроченного контрастирования (через 10–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата); табл. 3.

Кино-МРТ – это импульсная последовательность, позволяющая получить изображения сердца в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) в виде кинопетли. Этот режим является эталоном оценки объемов, глобальной и региональной сократимости ЛЖ и ПЖ (рис. 2). Благодаря четкой визуализации границ эндокарда, высокой воспроизводимости и операторонезависимости метод кино-МРТ позволяет точно выявить и оценить зоны нарушения локальной сократимости, в том числе при повторных исследованиях.

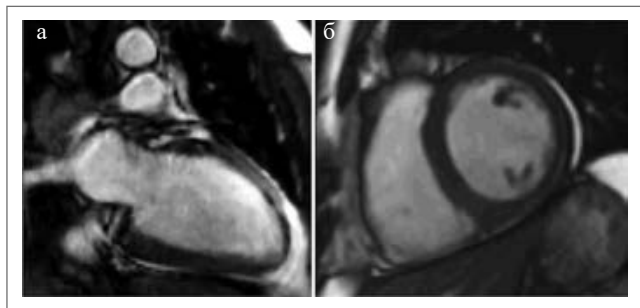


Рис. 2. Кино-МРТ: а – 2-камерная длинная ось ЛЖ; б – 2-камерная короткая ось ЛЖ.

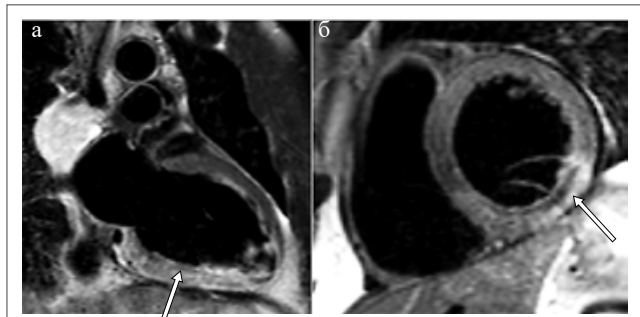


Рис. 3. Отек миокарда на T2-взвешенных изображениях: а – 2-камерная длинная ось ЛЖ, б – 2-камерная короткая ось ЛЖ.

МРТ позволяет точно оценить процессы патологического ремоделирования на фоне различных сердечно-сосудистых патологий и обратного ремоделирования вследствие проводимой терапии. Эти показатели играют важную роль в оценке прогноза больных с острым ИМ и контроле эффективности лечения [16].

Изображения T2-ВИ – импульсная последовательность, позволяющая визуализировать отек ткани любой этиологии. Миокард в зоне острого ишемического повреждения на T2-ВИ выглядит ярким по сравнению с неповрежденным миокардом за счет повышения интенсивности сигнала (ИС) в зоне отека (рис. 3).

Изображения с отсроченным контрастированием (рис. 4) получают через 10–20 мин после введения гадолинийсодержащего контрастного вещества в дозировке 0,1–0,2 ммоль/кг массы тела больного. Соединения гадолиния являются парамагнетиками и относятся к позитивным контрастным агентам, повышающим ИС за счет сокращения времени релаксации T1. Гадолиний имеет внеклеточный характер распределения и не может проникнуть сквозь интактные клеточные мембраны [17]. В острой фазе ИМ мембраны кардиомиоцитов разрушаются, позволяя контрастному веществу проникать внутрь клетки. Впоследствии в сформировавшемся рубце также наблюдается увеличение внеклеточного пространства за счет снижения количества интактных кардиомиоцитов в зоне некроза и отложения депозитов коллагена, что способствует накоплению гадолиния.

Основными параметрами, которые оцениваются в фазу отсроченного контрастирования у больных с острым ИМпST, являются размер инфаркта, гетерогенность зоны, наличие и выраженность МСО, ИМК.

Размер инфаркта определяется как объем (или масса) зоны острого очагового повреждения (а в последующем фиброза), накапливающей контрастное вещество. Зона

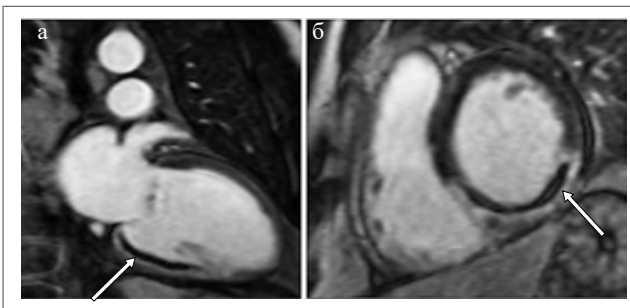


Рис. 4. МРТ с отсроченным контрастированием: а – 2-камерная длинная ось ЛЖ; б – 2-камерная короткая ось ЛЖ. Зона накопления контрастного препарата выглядит яркой, низкоинтенсивная область внутри зоны накопления (указано стрелкой) – участок внутрисосудистой обструкции.

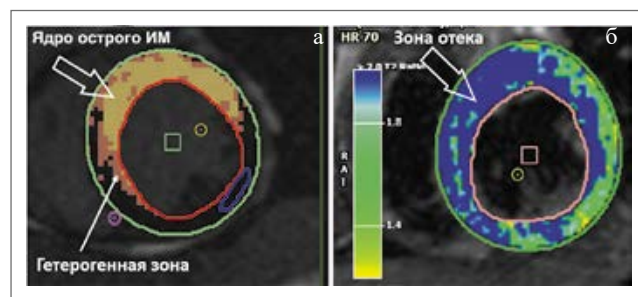


Рис. 5. Тканевой анализ изображений в фазу отсроченного контрастирования (а) и на T2-ВИ (б).

инфаркта является морфологически неоднородной. В ее структуру входит ядро, представленное в остром периоде ИМ некротизированными кардиомиоцитами, а в последующем – фиброзной тканью, и гетерогенная зона, состоящая из некротизированных, находящихся в состоянии ишемии и интактных кардиомиоцитов [18–20]. Результаты электрофизиологических исследований и гистологического анализа гетерогенной зоны показали одновременное сосуществование в этой зоне процессов апоптоза и активной репарации [18]. На изображениях МРТ с отсроченным контрастированием гетерогенная зона представляет собой область, где ИС составляет менее 50% от максимальной ИС в зоне инфаркта, но больше максимальной ИС интактной зоны (рис. 4, 5).

Результатом нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне инфарктсвязанной артерии, даже несмотря на восстановление кровотока, может стать МСО. Патологическим механизмом МСО является вазоконстрикция микроциркуляторного русла в сочетании с дистальной эмболизацией элементами атеросклеротической бляшки, частицами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [21]. На МР-изображениях МСО определяется как темное (гипоинтенсивное) ядро внутри накопивших контрастный препарат участков с высокой ИС, как в фазу раннего контрастирования с гадолинием (ранняя МСО), так и в фазу отсроченного контрастирования (поздняя МСО); рис. 4.

Если повреждение коронарного микроциркуляторного русла в результате ИМпST достаточно велико и целостность сосудов нарушена, то возникает экстравазация эритроцитов в миокард, или ИМК. МР-оценка ИМК осуществляется с помощью T2*-ВИ или T2*-картирования, чувствительных к выявлению продуктов распада гемоглобина [1]. По аналогии

с МСО на T2*-ВИ (T2*-картах) продукты распада гемоглобина в миокарде визуализируются в виде гипоинтенсивных ядер в зоне ИМ [22].

Заключение

МРТ сердца является точным и безопасным методом, обладающим высокой разрешающей способностью, операционной независимостью. Данный метод позволяет не только

диагностировать грубые механические осложнения ИМ (такие как разрывы миокарда, тромбы в полостях сердца и т.д.), но и выявить и оценить ряд важных прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта (размер ИМ, отек миокарда, МСО, ИМК, гетерогенность зоны ИМ), значение которых будет освещено в части 2 данного обзора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда
ИМК – интрамиокардиальное кровоизлияние
ИМПСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИС – интенсивность сигнала
ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография
МСО – микрососудистая обструкция
ПЖ – правый желудочек
T2-ВИ – T2-взвешенные изображения
ЭКС – электрокардиостимулятор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике ИБС. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011;1(3):82-7 [Stukalova OV. MRI in diagnosis of ischemic heart disease. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(3):82-7 (In Russ.)].
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
3. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:1-16. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.059
4. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137(18):1949-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693
5. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry – multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15. doi: 10.1186/1532-429X-15-9
6. Vasquez M, Nagel E. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2019;105:1755-62. doi: 10.1136/heartjnl-2018-312971
7. Shellock FG, Forder JR. Drug eluting coronary stent: in vitro evaluation of magnet resonance safety at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):415-9. doi: 10.1081/jcmr-200053588
8. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, et al. American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2007;116(24):2878-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187256
9. Porto I, Selvanayagam J, Ashar V, et al. Safety of magnetic resonance imaging one to three days after bare metal and drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):366-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.077
10. Patel MR, Albert TS, Kandzari DE, et al. Acute myocardial infarction: safety of cardiac MR imaging after percutaneous revascularization with stents. *Radiology*. 2006;240(3):674-80. doi: 10.1148/radiol.2403050740
11. Глушко Л.А., Бокерия О.Л. Системы для электротерапии сердца, совместимые с магнитно-резонансной томографией. *Анналы аритмологии*. 2015;12(4):225-33 [Glushko O, Bockeria L. The devices for electrotherapy of the heart, compatible with magnetic resonance tomography. *Annaly aritmologii*. 2015;12:225-33 (In Russ.)]. doi: 10.15275/annaritm.2015.4.4
12. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2619-21. doi: 10.1007/s00330-006-0495-8
13. Thomsen HS (Ed.) Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. Berlin: Heidelberg; New York: Springer, 2006.
14. Cowling T, Frey N. Macrocyclic and Linear Gadolinium Based Contrast Agents for Adults Undergoing Magnetic Resonance Imaging: A Review of Safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.
15. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):134-47. doi: 10.3348/kjr.2018.0356
16. Zhang L, Gooya A, Pereanez M, et al. Automatic Assessment of Full Left Ventricular Coverage in Cardiac Cine Magnetic Resonance Imaging with Fisher Discriminative 3D CNN. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2018;66(7):1975-86. doi: 10.1109/TBME.2018.2881952
17. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002. doi: 10.1161/01.cir.100.19.1992
18. Breithardt G, Borggrefe M, Martinez-Rubio A, Budde T. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J*. 1989;10(Suppl. E):9-18. doi: 10.1093/eurheartj/10.suppl_e.9
19. Castellanos A Jr, Lemberg L, Arcebal AG. Mechanisms of slow ventricular tachycardias in acute myocardial infarction. *Dis Chest*. 1969;56(6):470-6. doi: 10.1378/chest.56.6.470
20. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568
21. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol*. 2015;88(1047):20140470. doi: 10.1259/bjr.20140470
22. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Diagnostic performance of T1 and T2 mapping to detect intra myocardial hemorrhage in reperfused ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46:877-86. doi: 10.1002/jmri.25638

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с кардиогенным шоком

А.Г. Сыркина[✉], В.В. Рябов

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия

Аннотация

Кардиогенный шок – патология, с которой чаще всего сталкиваются врачи-реаниматологи. Частота его составляет в среднем 4–10% у пациентов с STEMI (коронарный синдром с подъемом сегмента ST) и 2–4% – с NONSTEMI (коронарный синдром без подъема сегмента ST). Эффективная терапия шока невозможна без понимания гемодинамических механизмов его возникновения. Многие авторы подчеркивают, что сердечный выброс является важнейшим показателем функции сердца, что обуславливает необходимость его мониторинга. Между тем именно мониторинг сердечного выброса сопряжен с рядом трудностей, в том числе связанных с технологией регистрации этой функции. В статье авторы акцентируют внимание на важности измерения показателей центральной гемодинамики у больных преимущественно кардиогенным шоком. Мы попытались структурировать знания о различных методиках мониторинга центральной гемодинамики, рассмотрели преимущества и недостатки каждой из них. Считаем, что нужно пристально изучать и использовать данные, полученные с помощью мониторинга гемодинамики, поскольку иногда в генезе шока могут принимать участие разнонаправленные механизмы, следовательно, терапия должна отталкиваться от полученных данных конкретного пациента.

Ключевые слова: мониторинг гемодинамики, кардиогенный шок, сердечный выброс

Для цитирования: Сыркина А.Г., Рябов В.В. Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с кардиогенным шоком. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 502–508. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200688

REVIEW

Central hemodynamic monitoring in patients with cardiogenic shock

Anna G. Syrkina[✉], Vyacheslav V. Ryabov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

Abstract

Cardiogenic shock is the pathology most commonly encountered by intensive care physicians. Its frequency averages 4–10% in STEMI (ST-elevation myocardial infarction) patients and 2–4% in NONSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) patients. Effective shock therapy is impossible without understanding the hemodynamic mechanisms of its occurrence. Many authors emphasize that cardiac output is the most important indicator of cardiac function, which necessitates its monitoring. Meanwhile, the cardiac output monitoring is associated with a number of difficulties, including those related to the technology of recording this function. In this article, the authors emphasize the importance of measuring central hemodynamic parameters in patients with predominantly cardiogenic shock. We have tried to structure the knowledge about different techniques of central hemodynamics monitoring, considered advantages and disadvantages of each of them. We believe that the data obtained by hemodynamic monitoring should be closely studied and used, because sometimes multidirectional mechanisms may be involved in the genesis of shock; therefore, therapy should be based on the data obtained in a particular patient.

Keywords: hemodynamic monitoring, cardiogenic shock, cardiac output

For citation: Syrkina AG, Ryabov VV. Central hemodynamic monitoring in patients with cardiogenic shock. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 502–508. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200688

Актуальность. Кардиогенный шок (КШ) – нередко встречающаяся патология, с которой чаще всего сталкиваются врачи-реаниматологи блока интенсивной терапии. Частота данной патологии по усредненным данным составляет 4–10% у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (STEMI – ST-elevation myocardial infarction) и 2–4% – с NONSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) [1–3].

КШ в зависимости от этиологии бывает нескольких видов: рефлекторный, аритмический, истинный.

КШ может быть следствием как острого состояния (инфаркт миокарда, аритмия, острый миокардит), так и декомпенсации хронических состояний (кардиомиопатии, хронические миокардиты, хроническая сердечная недостаточность – СН). Острая ишемия миокарда лежит в основе примерно 80 из 100

случаев КШ, остальные 20% приходятся на долю обструктивного, аритмического шока, шока за счет снижения сократимости миокарда из-за воспалительного процесса.

Последние годы диагностика и терапия тех или иных заболеваний строго регламентирована рекомендациями, основанными на данных больших многоцентровых исследований. В частности, выполнено множество исследований, посвященных терапии острого инфаркта миокарда, данные которых по сей день лежат в основе рекомендаций. В то же время доля пациентов с КШ в этих исследованиях была небольшой или же такие больные не включались вовсе. В силу определенных трудностей такого рода исследований КШ очень немногочислен. Именно поэтому основные принципы терапии пациентов с острым инфарктом миокарда без КШ экстраполируются на тех же пациентов, но уже с КШ [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сыркина Анна Геннадьевна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии. Тел.: +7(906)947-84-70; e-mail: sag@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-5581-5387

Рябов Вячеслав Валерьевич – д.м.н., рук. отд-ния неотложной кардиологии. ORCID: 0000-0002-4358-7329

[✉]Anna G. Syrkina. E-mail: sag@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-5581-5387

Vyacheslav V. Ryabov. ORCID: 0000-0002-4358-7329

Таблица 1. Виды шока с учетом параметров центральной гемодинамики [6]

Периферическая микроциркуляция	Объем циркулирующей крови	
	мокрый	сухой
	Истинный КШ	Эволюция КШ
	Холодный	Снижение СВ
	Повышено ОПСС	Повышено ОПСС
	Вазодилататорный КШ/смешанный	Вазодилататорный не КШ
	Снижение СВ	Увеличен СВ
	Снижено/в норме ОПСС	Снижено ОПСС
	Повышено ДЗЛА	Снижено ДЗЛА
	Теплый	

Адекватная терапия шока невозможна без понимания гемодинамических механизмов его возникновения. Любой вид шока инициируется интенсивным и достаточно резким снижением минутного объема крови (МОК). Оценка данного показателя в сочетании с преднагрузкой и постнагрузкой позволяет дифференцировать основные варианты острого расстройства циркуляции – гиповолемический, вазопериферический и кардиогенный [5].

Схематично виды КШ представлены в табл. 1.

Как видно, фигурируют одни и те же показатели, но степень и направленность их изменений различна при разных вариантах шока.

Об этом же говорит и К.М. Лебединский: «...простейшая таблица признаков этих четырех вариантов острой недостаточности кровообращения может быть легко преобразована в трехступенчатый диагностический алгоритм, порядок следования ступеней которого диктуется получением на каждом шаге максимума диагностической информации при минимуме дополнительных действий. Видно, что оценка МОК позволяет немедленно отдифференцировать норму от патологии, последующая оценка общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) отсеивает вазопериферический вариант шока, и лишь на третьем этапе анализа для дифференцирования гиповолемического шока и КШ – если, конечно, они не дифференцируются по клинической ситуации! – возникает необходимость оценки преднагрузки. Отсюда со всей очевидностью вытекает первостепенная роль именно мониторинга МОК для эффективной терапии КШ» [7].

Многие авторы подчеркивают, что сердечный выброс (СВ) является основной функцией сердца, что обуславливает насущную необходимость его мониторинга [8–11]. Между тем мониторинг именно СВ сопряжен с рядом серьезных трудностей, связанных, в основном, с технологией регистрации этой функции. Свидетельством этому является наличие более десятка только основных методик регистрации СВ.

В нашей работе мы рассмотрим основные способы мониторинга гемодинамики (МГ) и преимущества и недостатки различных методик. В основном мы будем касаться истинного КШ.

Одно из определений КШ гласит, что это неспособность сердца обеспечивать адекватную перфузию периферических органов и тканей, невозможность создать адекватный метаболизм в этих органах и тканях [6, 12]. Не так давно появи-

лось новое определение КШ, основанное на стадийности течения этого заболевания [9].

Критерии истинного КШ

Основным критерием КШ следует считать систолическое артериальное давление (АД) <90 мм рт. ст. в течение 30 мин, несмотря на достаточный объем введенной жидкости, или если для поддержания систолического АД >90 мм рт. ст. требуются вазопрессоры [8].

Следующим важным патогенетическим критерием является критическое нарушение перфузии органов и тканей, что в первую очередь выражается измененным психическим статусом (от сопора до комы), наличием холодной, влажной кожи, иногда с мраморным оттенком, олигурией менее 30 мл/ч, увеличением уровня лактата сыворотки более 2 ммоль/л [8].

Как уже говорилось, в последнее время среди критериев шока появились параметры центральной гемодинамики, а именно конечное диастолическое давление левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) $\leq 1,8$ л/мин/м² без введения инотропных средств и $\leq 2,2$ л/мин/м² с инотропной поддержкой [8].

Описание различных видов МГ

Существует ряд способов измерения СВ, которые различаются степенью инвазивности и непрерывным или прерывистым методом исследования.

Так, существуют инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные методики (рис. 1).

1. Инвазивные виды МГ. К классическому инвазивному МГ относится катетеризация правых отделов сердца катетером Свана–Ганса. Наиболее сложным пациентам для определения типа шока показана катетеризация легочной артерии или транспульмональная термодилуция. Методы на основе термодилуции позволяют осуществлять измерение СВ, центральное венозное давление, давление в правых отделах сердца, легочной артерии, давление заклинивания, системного сосудистого сопротивления и сопротивления легочных сосудов [13].

2. К малоинвазивным можно отнести методы, использующие транспульмональное разведение индикатора (CeVOX, PiCCO2, LIDCOplus). Также к малоинвазивным

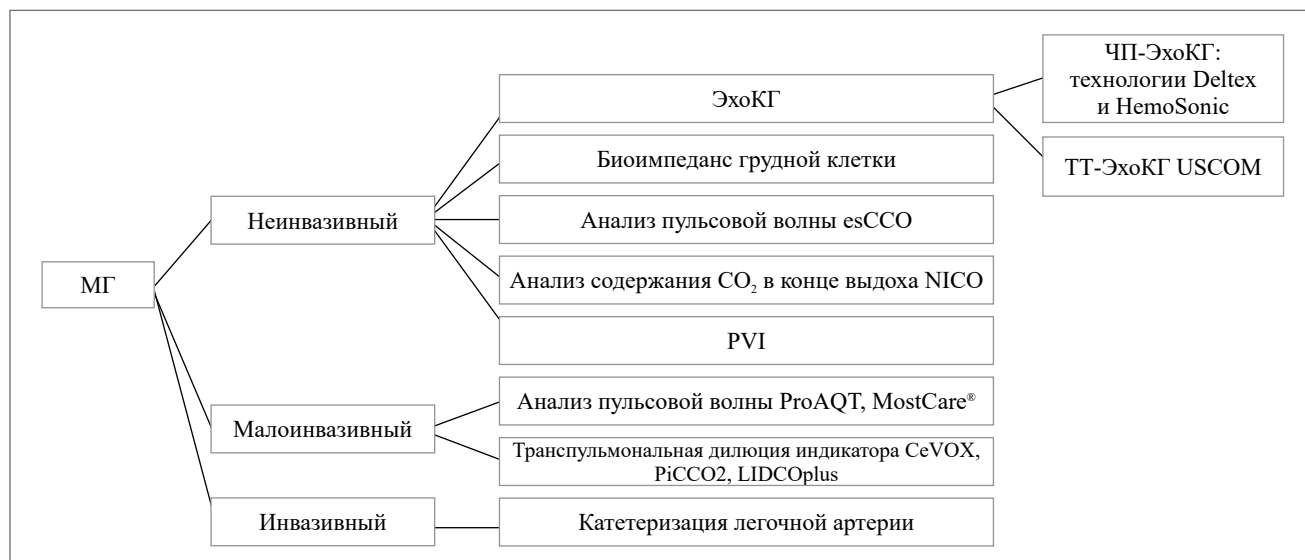


Рис. 1. Разновидности МГ.

методикам относится анализ артериальной пульсовой волны с помощью технологии ProAQT, MostCare®.

2.1. Системы мониторинга CeVOX и PiCCO2 (Pulsion Medical Systems, Германия). Датчик для венозной оксиметрии устанавливается через один из просветов центрального венозного катетера. Для непрерывного измерения венозной сатурации необходимы центральные блоки CeVOX или PiCCO2, снабженные оптическим модулем и одноразовым фиброоптическим датчиком.

По данным ряда авторов, центральная венозная сатурация, измеренная при помощи системы CeVOX, характеризуется приемлемыми значениями чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования значимых изменений показателя. Система PiCCO2 позволяет осуществлять непрерывный мониторинг значений доставки и потребления кислорода крови [14].

2.2. Технология ProAQT реализована следующим образом. Датчик ProAQT представляет собой датчик мгновенного давления и вводится в стандартный артериальный катетер. От датчика ProAQT на специальный монитор подается непрерывный сигнал АД. На основании этого сигнала определяется целый ряд гемодинамических показателей. Наиболее важным в условиях шока является тренд МОК. Для непрерывной оценки тренда МОК необходима начальная калибровка, которую вычисляют на основании основных антропометрических показателей [15].

Есть и другие показатели, определяемые методом ProAQT, такие как системное сосудистое сопротивление и вариации ударного объема.

2.3. MostCare® – метод, разработанный для непрерывной детекции СВ, основанный на параметрах АД, и это методика, которой не нужна первоначальная калибровка и не нужен центральный венозный доступ. Для функционирования MostCare® нужен доступ к одной из периферических артерий. Технология основана на том принципе, что изменение давления меняет диаметр сосуда и, как следствие, изменяется объем крови, проходящий через его поперечное сечение.

Такие переменные, как сократимость ЛЖ, параметры пульсовой волны, эластичность артериальной стенки, гибкость и периферическое сопротивление мелких артерий, тесно взаимосвязаны и одновременно оцениваются

системой. Таким образом, поток дает площадь под кривой, и далее по формуле рассчитывается СВ [16].

3. Неинвазивные виды МГ.

3.1. Индекс вариабельности плетизмограммы – PVI (индекс волеми) – вариации перфузионного индекса в ходе дыхательного цикла (технология Masimo Rainbow Pulse CO-Oximetry) [17].

Ряд независимых объективных исследований показывает, что технология Masimo SET обеспечивает самое надежное снятие показаний насыщения кислородом и частоты пульса, измеряемых в сложных клинических условиях, в том числе в условиях движения пациента и низкой периферической перфузии [18].

3.2. Технология NICO позволяет производить измерение СВ с помощью анализа содержания CO₂ в конце выдоха. Недостатки: точность ниже, чем у инвазивных методик, имеется зависимость от показателей вентилиции и газообмена.

Для реализации данной технологии используется частичное реверсивное дыхание. Процессор монитора анализирует 4 параметра: объем выделенной углекислоты при нормальном и реверсивном дыхании и содержание углекислоты в артериальной крови при нормальном и реверсивном дыхании [19].

Специально проведенные сравнительные исследования результатов регистрации СВ монитором NICO и эталонными методами (метод Фика, термодилуция) при критических состояниях зарегистрировали достоверные коэффициенты корреляции. Таким образом, можно констатировать, что этот неинвазивный метод регистрации СВ является достаточно точным и не превышает ошибки прямых методов [19].

3.3. Технология неинвазивного и непрерывного измерения СВ – esCCO (Nihon Kohden, Япония) также позволяет получить информацию о динамике кровообращения пациента. Метод основан на анализе электрокардиограммы, неинвазивного АД, плетизмограммы и сатурации O₂. При анализе электрокардиограммы и плетизмограммы определяют время передачи пульсовой волны, которое имеет обратную корреляцию с ударным объемом.

Технология esCCO хороша тем, что не требует использования дополнительных датчиков или специально обученного персонала [20].

3.4. ClearSight system finger cuff (Edwards Lifesciences) – это неинвазивный прибор, который фиксируют на пальце пациента. Он позволяет осуществлять непрерывное измерение АД. Кроме того, прибор способен расчетным способом вывести такие параметры, как СВ, системное сосудистое сопротивление, ударный объем, среднее АД.

Прибор имеет так называемый эталонный датчик сердца – Heart Reference Sensor (HRS), который автоматически компенсирует изменения гидростатического давления из-за разницы в положении по высоте между пальцем и сердцем. HRS компенсирует изменение положения руки пациента во время какой-либо процедуры или при движениях пациента [21].

3.5. Импедансная кардиография (ICG) – это неинвазивный метод, который использует изменения импеданса в области грудной клетки для оценки гемодинамических параметров, включая СВ. Данных по использованию этой методики практически нет, особенно если речь идет об истинном КШ.

Технология подкупает своей неинвазивностью, однако метод чувствителен к электрической интерференции, движениям больного, в значительной мере зависит от правильности наложения электродов. Точность биоимпедансных методов вызывает сомнения при ряде критических состояний (отек легких, плеврит, объемная перегрузка, искусственная вентиляция легких, аритмии, патология клапанов) [19].

3.6. Отдельно стоит МГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).

3.6.1. Ультразвуковая чреспищеводная доплерография: технологии Deltex, HemoSonic – непрерывная оценка СВ за счет измерения линейной скорости кровотока в аорте. Преимущества доплерографических методик: неинвазивность и относительная простота. Недостатки: результаты приблизительные и зависят от положения датчика в пищеводе, может возникать дисфагия. При нестабильной гемодинамике и узком ультразвуковом окне увеличивается погрешность измерений. Кроме того, ультразвуковые методики требуют специально обученного специалиста [19].

Технологии CardioQ и CardioQ-ODM используют ультразвуковое доплеровское сканирование для мониторинга работы сердца и объема внутрисосудистой жидкости. Мониторы CardioQ и CardioQ-ODM предназначены для использования с рядом доплеровских зондов для пищевода Deltex Medical.

3.6.2. Несомненна ценность в палатах интенсивной терапии трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ), которая позволяет оценить объем ЛЖ, фракцию выброса, диагностировать зоны дис-, а- и гипокинезии, тампонаду сердца, клапанную патологию и уже тем самым приблизить врача к пониманию того или иного механизма возникновения шока.

Однако ценность метода ЭхоКГ этим не ограничивается. В случаях с КШ в рамках МГ данным способом можно с помощью доплерографии вычислить такие важные показатели, как СВ, СИ, МОК, ОПСС, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и еще ряд показателей [22]. В частности, согласно метаанализу [23], технология МГ с помощью монитора USCOM хорошо коррелирует как с широкоизвестными инвазивными, так и с малоинвазивными технологиями.

Обсуждение преимуществ и недостатков различных методик МГ

Несмотря на высокую точность измерений и уже почти полувековое использование катетера Свана–Ганса, данный

способ имеет ряд недостатков: он дорогой в использовании и возможны осложнения, как при любой внутрисосудистой инвазии. Кроме того, данная методика требует определенного навыка и может использоваться только врачом-реаниматологом. На сегодняшний день, исходя из соотношения «польза – риск», широкое применение данного метода не рекомендуют [24].

С другой стороны, специфическими показаниями к катетеризации легочной артерии можно считать случаи рассогласования сократимости правого желудочка и ЛЖ. В этих ситуациях, поскольку центральное венозное давление перестает адекватно отражать преднагрузку ЛЖ, для ее оценки необходимо измерение и динамический контроль ДЗЛА или систолического давления в легочной артерии [7].

Работе с катетером Свана–Ганса посвящена львиная доля всех работ по МГ. Это может побудить использовать его чаще. Однако Европейские рекомендации 2016 г. по мониторингу клинического состояния пациентов, госпитализированных по причине острой СН, сводятся к тому, что использование катетера Свана–Ганса оправдано лишь при рефрактерности к лечению (Пб – уровень С) [1].

С другой стороны, рутинное использование инвазивного гемодинамического мониторинга не рекомендуется у нормотензивных пациентов с острой декомпенсированной СН, имеющих хороший ответ на диуретики и вазодилататоры. Это подтверждает концепцию, согласно которой катетеризация правых отделов сердца лучше всего подходит для тех ситуаций, когда необходимо решить конкретный клинический вопрос [2].

Когда же необходимо использовать катетер Свана–Ганса? Как гласит руководство по ведению пациентов с КШ [6], «рассмотрите возможность использования на ранней стадии лечения пациентов, не реагирующих на начальную терапию или в случае диагностической или терапевтической неопределенности».

В практическом плане есть метааналитические выкладки о более редком использовании мониторинга катетером Свана–Ганса при КШ с 2005 по 2014 г., хотя смертность в группе с его использованием была ниже [25].

В настоящее время продолжается изучение возможностей применения esCCO при различных критических состояниях. Публикуются противоречивые данные по этой методике. Так, Б.А. Аксельрод и соавт. (2016 г.) считают, что методика esCCO не может быть рекомендована для оценки СВ во время операций у кардиохирургических больных, но может применяться в периоперационном периоде [26]. Недавние исследования по сравнению СВ, измеряемого методом esCCO и термодилуцией, показали между собой хорошую корреляцию. При сравнении esCCO с ТТ-ЭхоКГ также выявлена хорошая корреляция, отклонения были незначительными [11].

T. Schwab и соавт. (2010 г.), основываясь на исследовании RAPIKAS, считают, что данные, полученные с помощью технологии PiCCO2, хорошо коррелируют с данными полностью инвазивной методики термодилуции [27].

Многие авторы считают, что система мониторинга CeVOX далека от совершенства. Подавляющее большинство авторов считают, что методика не работает, как заявлено. Часть придерживаются мнения о том, что простое измерение газов крови более информативно, что данная система не работает у нестабильных пациентов [28].

По мнению J. Menger и соавт. (2016 г.), LIDCOplus может быть в некоторой степени заменой инвазивному мониторингу в части точности измерений [29].

Исследование BioImpedance CardioGraphy in Advanced Heart Failure (BIG) было проспективным подисследованием в трайле ESCAPE (Оценочное исследование застойной СН и эффективности катетеризации легочной артерии). В общей сложности 170 пациентам выполнены заслепленные измерения с помощью импедансной кардиографии с использованием BioZ (CardioDynamics); кроме того, 82 из них перенесли катетеризацию правых отделов сердца. В результате наблюдалась умеренная корреляция между этой методикой и инвазивным измерением СВ. В то же время ДЗЛА, измеренное посредством BioZ, не соответствовало инвазивно измеренным гемодинамическим показателям. У больных с прогрессирующей СН эта методика дает некоторую информацию только о СВ, но не о всех других показателях, снимаемых с помощью катетера Свана–Ганса. Таким образом, авторы считают, что технология BioZ не имеет прогностической пользы, во всяком случае у этой популяции пациентов [30].

Кому показан МГ, в каком объеме и какому способу отдать предпочтение

Существует точка зрения, что при выборе способа МГ необходимо ориентироваться на степень риска у конкретного пациента, иными словами, чем выше риск, тем точнее должен быть используемый метод. В данном случае может существенно помочь новое определение КШ [12], где каждая ступень развития шока предполагает усугубление риска для жизни.

Согласно литературным источникам, чаще всего МГ используется во время или после операций на сердце, однако данные показатели также можно применять и в случаях КШ при терапевтической патологии, поскольку гемодинамические механизмы будут схожи [31].

С 2014 г. действует консенсус Европейского общества интенсивной терапии, посвященный циркуляторному шоку, который является наиболее распространенным видом, и его гемодинамическому мониторингу. Цель консенсуса – унифицировать диагностику, интенсивную терапию и мониторинг шока.

Потребность в мониторинге и его объем изменяются во времени, с учетом состояния больного, риска осложнений, стадии заболевания и проводимой интенсивной терапии [32]. Схематично эта концепция представлена на рис. 2.

Как уже говорилось, катетер Свана–Ганса при КШ используется нечасто [25]. Что касается малоинвазивных методик, то они в основном применялись у кардиохирургических пациентов. Лечение примерно 1000 кардиохирургических больных проанализировано в 7 одноцентровых исследованиях. Выяснено, что малоинвазивный МГ не снижал смертность, но уменьшал число послеоперационных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре [33].

Точка зрения авторов

Как видно из обзора, наличие массы методик лишний раз доказывает не решаемость проблемы МГ каким-то одним, универсальным способом. Количество работ, опубликованных на момент написания нашего обзора на

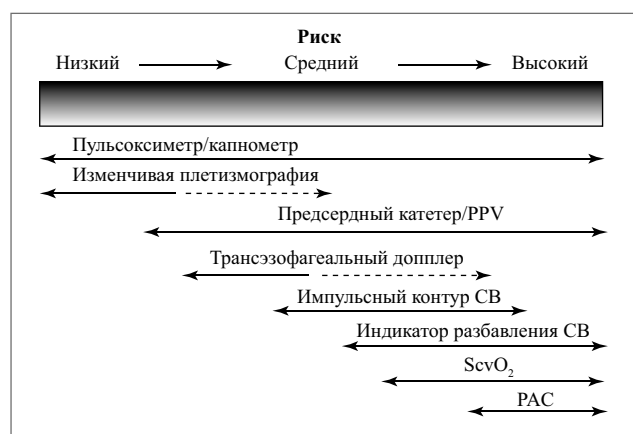


Рис. 2. Выбор мониторинга в зависимости от степени тяжести пациента и риска осложнений.

Примечание. PAC – катетер в легочной артерии; PPV – вариабельность пульсового давления; ScvO₂ – насыщение кислородом центральной венозной крови (по J.-L. Vincent и соавт., 2015 [32]).

портале PubMed, по использованию, например, катетера Свана–Ганса достаточно велико, а по некоторым технологиям – критически мало.

Мы считаем, что в первую очередь это связано с точностью измерений, ценовой политикой, наличием определенных компетенций сотрудников, с одной стороны, и безопасностью для пациента – с другой. Те методики, которые менее безопасны, способны давать более точные данные и наоборот. В этой связи нам представляется наиболее перспективным ультразвуковое направление в МГ при КШ, которое из всех перечисленных недостатков имеет только один – требует обученного специалиста и, согласно схеме, представленной на рис. 2, является промежуточным вариантом среди всех методик МГ.

Американские рекомендации 2013 г. рекомендуют при лечении СН использовать двухмерную ЭхоКГ с доплером для первичной оценки ситуации (I – уровень С), повторное измерение фракции выброса полезно у пациентов с СН, у которых были значительные изменения в клиническом статусе или которые получали лечение, могущее повлиять на сердечную функцию, или для принятия решения о девайсной терапии.

В то же время есть публикации, где авторы утверждают, что уже во многих блоках интенсивной терапии США используется фокусная ТТ-ЭхоКГ, и всерьез рассматривают плюсы и минусы данной технологии [34].

Существует ряд работ, в которых авторы рассматривают ТТ-ЭхоКГ как метод МГ 1-й линии [35], другие предпочитают для этих целей чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ). Так, авторы пишут, что неинвазивный МГ важен, нужен, что его надо использовать у больных с острой СН. При рассмотрении двух вариантов ультразвукового исследования авторы делают вывод, что метод ЧП-ЭхоКГ особенно точен у пациентов с искусственной вентиляцией легких при респираторном дистресс-синдроме и септическом шоке. В остальных же случаях подойдет ТТ-ЭхоКГ [36].

Есть авторы, которые предлагают использовать только ЧП-ЭхоКГ для МГ [37]. Другими авторами проведено 2 метаанализа (26 исследований с участием 772 пациентов и 68 исследований с участием 1996 пациентов), где сравнивались возможности метода USCOM и термодилуции. Показано, что

не было значительных различий между двумя методами мониторинга СВ и СИ. Анализ подгрупп с катетером легочной артерии, с индикатором пульса непрерывного СВ (PiCCO) и различных ультразвуковых окон при использовании зонда USCOM в мониторинге СВ, СИ не показала значительной разницы. Тем не менее разница в ударном объеме была статистически значимой между USCOM и термодилуцией [38].

В любом случае многие сходятся в том, что исследований по МГ с помощью эхокардиографии нет, а они необходимы [39], что это хорошо и полезно [40, 41].

Заключение

В целом МГ будет упрощать выбор терапии при КШ, особенно в случаях неответа на начальное лечение. Нет сомнений, что данная опция должна использоваться в палатах интенсивной терапии при лечении КШ. Выбор способа МГ в конечном счете зависит от предпочтений и возможностей клиники и наличия обученного персонала.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
КШ – кардиогенный шок
ЛЖ – левый желудочек
МГ – мониторинг гемодинамики
МОК – минутный объем крови
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
СН – сердечная недостаточность
ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2014;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- Redfors B, Angeras O, Ramunddal T, et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol*. 2015;185:256-62. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.106
- Zeymer U, Bueno H, Granger C, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-97. doi: 10.1177/2048872619894254
- Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2015 [Kuz'kov VV, Kirov MY. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015 (In Russ.)].
- Diepen S, Katz J, Albert N, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock. *Circulation*. 2017;136:e232-68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525
- Лебединский К.М. Анестезия и системная гемодинамика (Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии). СПб.: Человек, 2000 [Lebedinskii KM. Anesthesia and systemic hemodynamics (Assessment and correction of systemic hemodynamics during surgery and anesthesia). Saint Petersburg: Chelovek, 2000 (In Russ.)].
- Thiele H, Zeymer U. Cardiogenic shock in patients with acute coronary syndromes. In: Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C (Eds.) The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (2nd ed.) Oxford University Press Print, 2015. doi: 10.1093/med/9780199687039.001.0001
- Zeymer U, Bueno H, Granger BC, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-97. doi: 10.1177/2048872619894254
- Тоцило С.А., Никифорова Ю.Г., Резников М.В. Применение инвазивного мониторинга гемодинамики у пациента с кардиогенным шоком. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;2 (44):90-4. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by:80/xmlui/handle/GomSMU/281>. Ссылка активна на 28.04.2016 [Tochilo SA, Nikiforova JuG, Reznikov MV. The use of invasive hemodynamic monitoring in a patient with cardiogenic shock. *Health and Ecology Problems*. 2015;2(44):90-4. Available at: <http://elib.gsmu.by:80/xmlui/handle/GomSMU/281> Accessed: 28.04.2016 (In Russ.)].
- Йовенко И.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В., и др. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний*. 2016;5(76):42-6 [Yovenko IA, Kobelyatskiy YuYu, Tsarev AV, et al. Hemodynamic monitoring in the practice of critical care. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016;5(76):42-6 (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76433
- Thiele H, Magnus Ohman E, deWah-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update. *Eur Heart Journal*. 2019;40:2671-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehz363
- Хенсли-мл. Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П. Практическая карди-анестезиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2008 [Hensley Jr. FA, Martin DE, Gravely GP. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. Moscow: Medical news agency, 2008 (In Russ.)].
- Michard F, Perel A. Management of circulatory and respiratory failure using less invasive volumetric and functional hemodynamic monitoring. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. NY: Springer, 2003; p. 508-20. doi: 10.1007/978-1-4757-5548-0_48
- PROAQT – Laboratório de Materiais. Available at: <http://www.proaqt.com.br/> Accessed: 15.09.2020.
- Romagnoli S, Bevilacqua S, Lazzeri C, et al. Most Care®: a minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the Pressure Recording Analytical Method (PRAM). *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(2):20-7. PMID: PMC3484543.
- Masimo Signal Extraction Technology. Available at: <https://www.masimo.com/technology/co-oximetry/set/> Accessed: 15.09.2020.
- Shah N, Ragaswamy HB, Govindugari K, Estanol L. Performance of Three New-Generation Pulse Oximeters during Motion and Low Perfusion in Volunteers. *J Clin Anesth*. 2012;24(5):385-91. doi: 10.1016/j.jclinane.2011.10.012
- Malbrain M, De Potter T, Deeren D. Cost-effectiveness of Minimally Invasive Hemodynamic Monitoring. In: Vincent JL (Ed.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. NY: Springer, 2005. doi: 10.1007/0-387-26272-5_52
- Yamada T, Tsutsui M, Sugo Y, et al. Multicenter Study Verifying a Method of Noninvasive Continuous Cardiac Output Measurement Using Pulse Wave Transit Time: A Comparison with Intermittent Bolus Thermodilution Cardiac Output. *Anesth Analg*. 2012;115(1):82-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e31824e2b6c
- Edwards Lifesciences Corporation. Available at: <https://www.edwards.com/gb/devices/Hemodynamic-Monitoring/clearsight>. Accessed: 15.09.2020.

22. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care*. 2016;20:275. doi: 10.1186/s13054-016-1401-7
23. Chong SW, Peyton PJ. A meta-analysis of the accuracy and precision of the ultrasonic cardiac output monitor (USCOM). *Anaesthesia*. 2012;67(11):1266-71. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07311.x
24. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z
25. Doshi R, Patel K, Patel P, et al. Trends in the utilization and in-hospital mortality associated with pulmonary artery catheter use for cardiogenic shock hospitalizations. *Indian Heart J*. 2018;70(3):S496-8. doi: 10.1016/j.ihj.2018.08.021
26. Аксельрод Б.А., Толстова И.А., Пшеничный Т.А., Федуллова С.В. Время прохождения пульсовой волны: очередная попытка неинвазивного измерения сердечного выброса. *Анестезиология и реанимация*. 2016;61(3):178-82 [Akselrod BA, Tolstova IA, Pshenichnyi TA, Fedulova SV. Time of passage of the pulse wave: another attempt at non-invasive measurement of cardiac output. *Rus J Anesthesiol Reanimatol*. 2016;61(3):178-82 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0201-7563-2016-3-178-182
27. Schwab T, Schmid B, Richter S, et al. The PAPIKAS trial: a comparative clinical trial of pulmonary catheter versus the PiCCO device during therapy of patients with acute heart failure and cardiogenic shock. *Crit Care*. 2010;14(1):98. doi: 10.1186/cc8330
28. Herner A, Haller B, Mayr U, et al. Accuracy and precision of ScvO₂ measured with the CeVOX-device: A prospective study in patients with a wide variation of ScvO₂-values. *PLoS One*. 2018;13(4):e0192073. doi: 10.1371/journal.pone.0192073
29. Menger J, Mora B, Skhirtladze K. Accuracy of Continuous Cardiac Output Measurement With the LiDCOplus System During Intra-Aortic Counterpulsation After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):592-8. doi: 10.1053/j.jvca.2015.09.022
30. Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, et al. Correlation of Impedance Cardiography with Invasive Hemodynamic Measurements in Patients with Advanced Heart Failure: the BioImpedance CardioGraphy (BIG) Substudy of the ESCAPE Trial. *Am Heart J*. 2009;158(2):217-23. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.002
31. Hasse Møller-Sørensen, Norum HM, Ricksten SE. 10 tips for intensive care management of transplanted heart patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(3):374-6. doi: 10.1007/s00134-019-05545-w
32. Vincent J-L, Pelosi P, Pearse R, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Critical Care*. 2015;19:224. doi: 10.1186/s13054-015-0932-7
33. Hendy A, Bubenek S. Pulse waveform hemodynamic monitoring devices: recent advances and the place in goal-directed therapy in cardiac surgical patients. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2016;23 (1):55-65. doi: 10.21454/rjaic.7518.231.wvf
34. Labovitz A, Noble V, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: A consensus statement of the American society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians (Conference Paper). *JASE*. 2010;23(12):1225-30. doi: 10.1016/j.echo.2010.10.005
35. Price S. Transthoracic echocardiography: Normal two-dimensional and doppler imaging. In: de Backer D, Cholly D, Slama B. (Eds.) *Hemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011; p. 13-29. doi: 10.1007/978-3-540-87956-5_2
36. Au SM, Vieillard-Baron A. Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(5):355-60. doi: 10.1007/s10877-012-9385-6
37. Cioccarl L, Zante B, Bloch A, et al. Effects of hemodynamic monitoring using a single-use transesophageal echocardiography probe in critically ill patients – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(362). doi: 10.1186/s13063-018-2714-4
38. Zhang Y, Wang Y, Shi J, et al. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222105. doi: 10.1371/journal.pone.0222105
39. Papadimitriou L, Georgiopoulou VV, Kort S, et al. Echocardiography in Acute Heart Failure: Current Perspectives. *J Card Fail*. 2016;22(1):82-94. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.08.001
40. McLean A. Echocardiography in shock management. *Crit Care*. 2016;20:275. doi: 10.1186/s13054-016-1401-7
41. Быков М.В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Тверь: Триада, 2011 [Bykov MV. Ultrasound examinations in the provision of infusion therapy in the intensive care and intensive care units. Tver': Triada, 2011 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2020



OMNIDOCTOR.RU

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый², Д.Н. Андреев^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, д. Глухово, Россия

Аннотация

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является частым осложнением как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний поджелудочной железы, а также следствием радикальных хирургических операций на органе и całego спектра других вариативных внепанкреатических причин. В повседневной клинической практике во взрослой популяции большинство случаев ЭНПЖ ассоциировано с хроническим панкреатитом, тогда как в педиатрической популяции – с муковисцидозом. Регресс выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдрома мальдигестии и мальабсорбции, приводя к прогрессирующему развитию мальнутриции, значимость которой часто недооценивается практикующими специалистами. Вместе с тем развитие нутритивной недостаточности не просто является осложнением ЭНПЖ, но и оказывает важное влияние на течение основного причинного заболевания, ухудшая прогноз и качество жизни пациента, а также является доказанным фактором риска остеопороза и саркопении. На сегодняшний день компенсация абсолютного дефицита панкреатических ферментов с использованием заместительной ферментной терапии является единственно возможным путем коррекции ЭНПЖ и профилактики нутритивной недостаточности.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, мальнутриция, мальдигестия, мальабсорбция, нутритивный статус

Для цитирования: Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 509–515.

DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800

REVIEW

Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine

Igor V. Maev¹, Yury A. Kucheryavyy², Dmitry N. Andreev^{✉1}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, village Glukhovo, Russia

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a common complication of both benign and malignant diseases of the pancreas, as well as a consequence of radical surgical operations on the pancreas and a whole range of other variable extra-pancreatic causes. In clinical practice in the adult population, most cases of EPI are associated with chronic pancreatitis, while in the pediatric population – with cystic fibrosis. The regression of the production of digestive enzymes in EPI mediates the development of the syndrome of maldigestion and malabsorption, leading to the progressive development of malnutrition, the importance of which is often underestimated by practitioners. At the same time, the development of nutritional deficiency is not just a complication of EPI, but also has an important effect on the course of the underlying causative disease, worsening the prognosis and quality of life of the patient, and is also a proven risk factor for osteoporosis and sarcopenia. To date, compensation for the absolute deficiency of pancreatic enzymes using enzyme replacement therapy is the only possible way to correct the EPI and prevent nutritional deficiency.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, cystic fibrosis, enzyme replacement therapy, malnutrition, maldigestion, malabsorption, nutritional status

For citation: Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 509–515. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200800

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495) 609-67-00. e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ **Dmitry N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Введение

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является частым осложнением как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), а также следствием радикальных хирургических операций на органе и целого спектра других вариативных внепанкреатических причин [1, 2]. Данное патологическое состояние определяется как недостаточная секреция ферментов ПЖ (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (функция протоков), основными причинами которой являются потеря паренхимы ПЖ, обструкция главного протока ПЖ и снижение стимуляции экзокринной части органа, а также инактивация панкреатических ферментов [3]. Регресс выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ опосредует развитие синдрома мальдигестии и мальабсорбции нутриентов, приводя к мальнутриции [4, 5]. Основными клиническими признаками ЭНПЖ вне зависимости от этиологии являются [2, 6]:

- стеаторея;
- прогрессирующая потеря массы тела;
- лиенторея (кусочки непереваренной пищи в стуле);
- стойкая диарея в отсутствие других видимых причин;
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии изменения объема рациона;
- стойкий метеоризм, особенно через 1–2 ч после приема пищи.

Клиническое значение ЭНПЖ определяется существенным снижением качества жизни пациентов, обусловленным персистированием описанной симптоматики [1, 2, 7, 8]. Пациенты нередко меняют свой привычный паттерн питания в сторону рациона, редуцированного по калоражу и эссенциальным факторам питания, позволяющего минимизировать клинические маркеры мальабсорбции [5, 9, 10]. Вместе с тем такие изменения в среднесрочной перспективе лишь усугубляют общее состояние больного

и детерминируют риск осложнений, ассоциированных с прогрессирующим мальнутриции [2].

Распространенность и причины

Истинная распространенность ЭНПЖ в мировой популяции неизвестна, что во многом определено крайней гетерогенностью причин, лежащих в основе развития данного патологического состояния [1, 11]. В повседневной клинической практике во взрослой популяции большинство случаев ЭНПЖ ассоциировано с хроническим панкреатитом (ХП), тогда как в педиатрической популяции – с муковисцидозом [12–14]. Вместе с тем плеяда нозологических единиц и патологических состояний, ведущих к развитию ЭНПЖ, значительно шире. Некоторые авторы классифицируют причины ЭНПЖ на панкреатические и внепанкреатические (табл. 1) [1, 11].

Панкреатические причины занимают главное место в этиоструктуре ЭНПЖ и в преобладающем большинстве случаев опосредуются ХП [14]. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность ХП в различных выборках варьирует приблизительно от 40 до 50 случаев на 100 тыс. населения, тогда как общая заболеваемость составляет 9,62 случая (95% доверительный интервал – ДИ 7,86–12) на 100 тыс. населения в год [15–17]. Хронический паттерн течения поражения ПЖ при ХП приводит к разрушению ацинарных клеток, развитию фиброза органа, опосредуя развитие ЭНПЖ [4, 12]. Клинически релевантная ЭНПЖ при ХП развивается при редукции выработки около 90% ферментов ПЖ и наблюдается у 60–90% пациентов с ХП в течение 10–12 лет с момента постановки диагноза [18]. Алкогольный и наследственный варианты ХП, а также табакокурение являются факторами повышенного риска развития ЭНПЖ [19].

ЭНПЖ может быть следствием атаки острого панкреатита (ОП) с последующей потерей значительной части паренхимы органа [11]. Общая заболеваемость ОП составляет 33,74 случая (95% ДИ 23,33–48,81) на 100 тыс. населения в

Таблица 1. Распространенность каузативных факторов ЭНПЖ [1, 11]

Причины	Частота, %
<i>Панкреатические</i>	
ХП	На момент постановки диагноза – 10; при 10–12-летнем анамнезе заболевания – 60–90
ОП	27
РПЖ	Неоперабельный – 90; операбельный – 20–60
Оперативное вмешательство на ПЖ	Операция Уиппла – 85–95; дистальная панкреатэктомия – 20–50
Доброкачественные опухоли ПЖ	30–60
Муковисцидоз	85
Синдром Швахмана–Даймонда	80–90
Сахарный диабет 1-го типа	40
Сахарный диабет 2-го типа	5–46
<i>Внепанкреатические</i>	
Целиакия	5–80
Воспалительные заболевания кишечника	14–74
ВИЧ-синдром	26–45
Гастрэктомия	40–80
Возрастные изменения	15–30
Курение	10–20

Таблица 2. Патогенетические механизмы развития ЭНПЖ у пациентов с РПЖ [22]

Состояние	Механизм	Комментарии
РПЖ	Блок главного панкреатического протока	Дефицит ферментов в ДПК; обструктивный панкреатит вплоть до панкреонекроза
	Замещение паренхимы железы опухолевой тканью	Дефицит ферментов в ДПК
	Анорекция, гиповолемия	Сгущение секрета, белковые пробки в протоках
	Белковая недостаточность	Прогрессия экзокринной недостаточности за счет снижения синтеза зимогенов
Резекция ПЖ/ панкреатэктомия	Отсутствие достаточного для синтеза зимогенов объема экзокринной паренхимы	Дефицит ферментов в ДПК
	Панкреатикоеюноанастомоз	Отсутствие прямого контакта с желчью, «поздний» контакт с химусом, инактивация ферментов
	Отсутствие компенсаторных возможностей ферментами слюны, желудка, тонкой кишки	Прогрессирующая трофологическая недостаточность, хроническая диарея, гиповолемия, тромботические осложнения

год [16]. Согласно последнему метаанализу W. Huang и соавт. (2019 г.) обобщенная распространенность ЭНПЖ у пациентов с ОП во время госпитализации составила 62% (95% ДИ 39–82%) с тенденцией к значительному снижению за последующий период наблюдения до 35% (95% ДИ 27–43%) [20]. В раннем метаанализе обобщенная частота ЭНПЖ у пациентов после атаки ОП в среднем через 36 мес после госпитализации составила 27,1% (95% ДИ 20,3–35,1%) [21]. Тяжелое течение ОП, формирование панкреонекроза, а также алкогольная этиология заболевания значительно повышают риск развития ЭНПЖ [20].

Развитие ЭНПЖ при раке ПЖ (РПЖ) может детерминироваться различными механизмами, включая блок главного панкреатического протока и деструкцию экзокринной части органа (вследствие опухолевой инвазии), а также опосредоваться хирургическими вмешательствами (табл. 2) [22, 23]. Заболеваемость данной онкологической патологией варьирует от 1 до 10 случаев на 100 тыс. населения [24]. Проведенные к настоящему времени исследования демонстрируют, что частота ЭНПЖ у пациентов с резектабельным РПЖ составляет 20–60% [1, 11, 25]. При этом частота данного синдрома лишь возрастает до 70–100% после оперативного лечения вне зависимости от объема хирургического вмешательства [1, 11, 12, 23, 25]. У пациентов с неоперабельным РПЖ частота выявления ЭНПЖ составляет 50–90% [23].

ЭНПЖ является наиболее частым осложнением муковисцидоза, при этом риск данного патологического синдрома детерминирован вариантом мутации гена *CFTR* [26, 27]. Примерно у 85% младенцев с I, II, III или VI классом мутаций гена *CFTR* формируется ЭНПЖ в возрасте 3–4 мес [26, 28]. Второй по частоте наследственной причиной ЭНПЖ является синдром Швахмана–Даймонда, ассоциированный с мутациями гена *SBDS* и характеризующийся жировой дистрофией ацинарных клеток ПЖ с потерей их функциональной активности [29].

Внепанкреатические причины ЭНПЖ представлены целым спектром патологических состояний, включая целиакию, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), ВИЧ-синдром, гастрэктомию и др. [11]. Вклад многих из них в генез ЭНПЖ часто недооценивается современными клиницистами. Вместе с тем такие вторичные причины могут существенно усугубить течение

первичной ЭНПЖ, что подчеркивает актуальность своевременной диагностики этих состояний.

Осложнения

ЭНПЖ опосредует прогрессирующее развитие мальнутриции у пациентов, значимость которой часто недооценивается практикующими специалистами [2, 9, 10]. Вместе с тем развитие нутритивной недостаточности не просто является осложнением ЭНПЖ, но и оказывает важное влияние на течение основного причинного заболевания, ухудшая прогноз и качество жизни пациента [9, 30, 31].

На фоне ЭНПЖ нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамины А, D, Е и К [5, 10, 32]. Согласно систематическому обзору E. Martinez-Moneo и соавт. (2016 г.) у пациентов с ХП распространенность дефицита витамина А составляет 16,8% (95% ДИ 6,9–35,7), витамина Е – 29,2% (95% ДИ 8,6–64,5), а витамина D – 57,6% (95% ДИ 43,9–70,4) [33]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, с отношением шансов 1,14 (95% ДИ 0,70–1,85) [34] и 1,17 (95% ДИ 0,77–1,78) [33]. При этом достоверно известно, что дефицит витамина D является значимым фактором риска различных патологических состояний опорно-двигательной системы, включая остеопороз [35, 36].

Согласно метаанализу S. Duggan и соавт. (2014 г.) обобщенная распространенность остеопороза среди пациентов с ХП составляет 23,4% (95% ДИ 16,6–32,0) [37]. Важно отметить, что остеопороз является фактором риска переломов костей при минимальной травме. Так, в недавнем метаанализе Д.Н. Андреева и соавт. (2021 г.), обобщившем результаты 6 исследований, показано, что обобщенная частота переломов у пациентов с ХП составила 14,09% (95% ДИ 5,877–25,098) [38]. Помимо остеопороза прогрессирующая мальнутриция при ЭНПЖ повышает риск развития саркопении [39]. Метаанализ И.В. Маева и соавт. (2020 г.) продемонстрировал, что обобщенная частота саркопении у пациентов с ХП составляет 42,09% (95% ДИ 27,845–57,055) [40]. В недавнем проспективном исследовании с участием 182 пациентов выявлено, что саркопения повышает риск госпитализации (ОР 2,2, 95% ДИ 0,9–5,0; $p=0,07$) и летальности при ХП

(относительный риск – ОР 6,7, 95% ДИ 1,8–25,0; $p=0,005$) [41]. В другой крупной когорте пациентов с ХП методом многофакторного анализа показано, что ЭНПЖ достоверно ассоциирована с повышенной летальностью от осложнений заболевания (ОР 2,59, 95% ДИ 1,42–4,71; $p<0,003$) [42]. Аналогичные данные показаны в популяциях пациентов с РПЖ, где наличие ЭНПЖ являлось независимым предиктором повышенной смертности [43, 44].

Заместительная ферментная терапия

На сегодняшний день компенсация дефицита панкреатических ферментов с использованием заместительной ферментной терапии (ЗФТ) является единственно возможным путем коррекции ЭНПЖ и профилактики нутритивной недостаточности [1, 4, 6, 45].

Эффективность ЗФТ в разрешении признаков ЭНПЖ по данным лабораторных критериев (увеличение коэффициента абсорбции жира), нивелировании синдрома мальабсорбции и улучшении качества жизни у пациентов с заболеваниями ПЖ подтверждена несколькими независимыми метаанализами [46–48]. Так, в метаанализе С. Gan и соавт. (2017 г.), обобщившем результаты 7 рандомизированных контролируемых исследований на популяции пациентов с ЭНПЖ, показано, что ЗФТ способствует достоверному увеличению коэффициента абсорбции жира по сравнению с исходным уровнем (стандартизированная разность средних – СРС 26,56, от 20,35 до 32,76; $p<0,001$) и плацебо (СРС 17,97, от 12,61 до 23,34; $p<0,001$) [46]. В другом метаанализе, в котором обобщены результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что ЗФТ у пациентов с ХП способствует значительному увеличению коэффициента абсорбции жира в сравнении с плацебо ($83,2\pm 5,5$ против $67,4\pm 7,0$; СРС 1,67; 0,81 до 2,53; $p=0,0001$). Помимо этого ЗФТ способствовала улучшению коэффициента абсорбции азота, уменьшению фекальной экскреции жира и азота, веса фекалий, а также регрессу абдоминальной боли. Высокодозная терапия продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с низкими дозами панкреатина [47]. В метаанализе D. Iglesia и соавт. (2020 г.), обобщившем результаты 6 исследований, показано, что применение ЗФТ способствует пролонгации выживаемости у пациентов с распространенным РПЖ почти на 4 мес ($12,6\pm 12,9$ мес против $8,7\pm 10,7$ мес; средняя разница 3,78 мес, 1,37–6,19; $p=0,002$). Помимо этого у пациентов, получавших ЗФТ препаратами панкреатина, отмечалась тенденция к улучшению качества жизни [48].

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП (2014 г.), а также по диагностике и лечению ЭНПЖ (2018 г.) ЗФТ панкреатическими ферментами является основным компонентом лечения заболеваний ПЖ, ассоциированных с ЭНПЖ [49, 50]. Эта позиция аналогична последним европейским и американским рекомендациям [51–53]. В недавно опубликованных клинических рекомендациях Союза педиатров России в коллаборации с Ассоциацией медицинских генетиков, Российским респираторным обществом и Российским трансплантологическим обществом по ведению пациентов с муковисцидозом (2020 г.) указано, что ЗФТ (в виде мини-микросфер, с pH-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты с или без желатиновой капсулы) рекомендована всем пациентам, включая новоро-

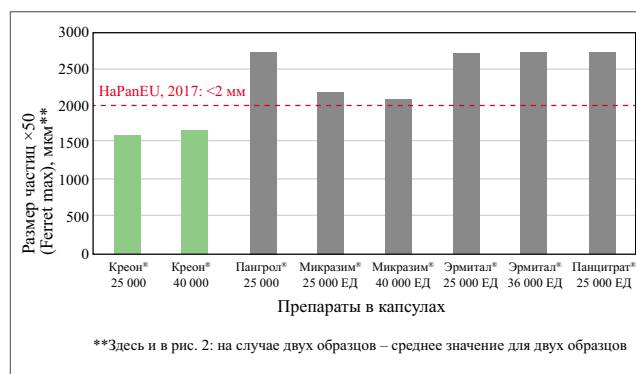


Рис. 1. Размер частиц (мкм) препаратов панкреатина в капсулах, доступных в России/СНГ, выраженный в Ferret max x50. Непрерывная линия на уровне 2000 представляет наибольший размер частиц, рекомендуемый в HaPanEU, 2017 [57].

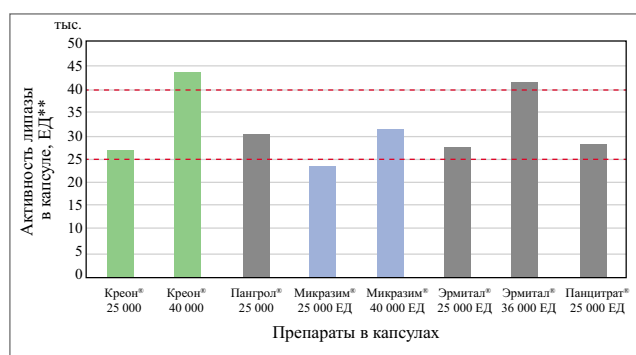


Рис. 2. Липазная активность разных препаратов [57].

жденных с данным наследственным заболеванием, имеющим клинические и лабораторные признаки ЭНПЖ [54].

Эффективность ЗФТ зависит от содержания ферментов, размеров частиц препарата, способности энтеросолюбильной оболочки растворяться при достижении нейтральных значений pH и других факторов [45, 50]. С современных позиций препаратами выбора при ЭНПЖ являются микросферические препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размером до 2 мм [45, 51]. Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-чувствительных микросфер/мини-микросфер с кишечнорастворимой оболочкой, которые защищают ферменты от кислоты желудочного сока и позволяют им быстро высвободить панкреатин при pH 5,5 в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбильные препараты. Недавний Кокрановский обзор, посвященный оценке эффективности панкреатина при муковисцидозе с ЭНПЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микросферических препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [55]. В рекомендациях Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, основанных на принципах доказательной медицины (HaPanEU, 2017), постулируется, что микросферы в кишечнорастворимой оболочке или мини-микросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ЭНПЖ [51]. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя

научных данных на этот счет при ХП намного меньше и они ограничены (GRADE 1B, высокая согласованность) [51]. В недавно опубликованном руководстве Европейского общества специалистов в области парентерального и энтерального питания (ESPEN) по клиническому питанию при ОП и ХП (2020 г.) также отмечается, что для лечения ЭНПЖ следует использовать ЗФТ с применением pH-чувствительных препаратов в форме микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (GRADE A, высокая согласованность – 100%) [52]. Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм демонстрируют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами 1,8–2,0 мм [56].

Важно отметить, что в современной медицине к препаратам панкреатина предъявляются конкретные требования с точки зрения фармакологии, однако далеко не все препараты им соответствуют, начиная от размера частиц и заканчивая кинетикой растворения, что в конечном счете может влиять на эффективность терапии [45]. Достаточно показательными являются результаты недавнего исследования *in vitro*, проведенного с участием нашей группы, целью которого было сравнение свойств и характеристик лекарственных форм капсул панкреатина с различной дозировкой и разных торговых наименований (Микразим®, Эрмитель®, Панграл®, Панцитрат®, Креон®), доступных в России и странах СНГ [57]. Согласно полученным результатам диаметр частиц исследованных препаратов панкреатина демонстрировал значительные различия. Как и ожидалось, размеры частиц препаратов, содержащих мини- или микротаблетки (Панграл® и Эрмитель®), отличаются друг от друга несильно. Все (мини- или микро-) таблетки имеют размер около 2,7 мм, а гранулы Микразим® немного больше 2,0 мм, что превышает рекомендованный размер частиц панкреатина и может говорить о потенциально более низкой эффективности [45, 51]. В отличие от

этих препаратов Креон® содержит мини-микросферы, а размер его частиц значительно меньше, чем у таблеток и пеллет (рис. 1). Мельчайший размер частиц, определенный для препарата Креон®, хорошо согласуется с данными упомянутых рекомендаций Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП, основанных на принципах доказательной медицины (HaPanEU, 2017), в соответствии с которыми микросферы и мини-микросферы меньше 2 мм являются препаратами выбора для ЭНПЖ [51].

Отдельно стоит отметить, что липазная активность в анализируемых препаратах оказалась на уровне или выше заявленного содержания, за исключением препарата Микразим®, для которого липазная активность была неизменно ниже (рис. 2). Все продукты, кроме Микразим® 40 000, показали среднюю скорость растворения более 80% по меньшей мере для одного контрольного момента времени. У Панграл® отмечалась самая высокая вариабельность кинетики растворения, доходящая в отдельных точках до ниже 80%. При этом Креон® продемонстрировал кинетику растворения около 100% от заявленной с самой низкой вариабельностью, что может давать возможность пациенту с каждой дозой каждый раз получать сопоставимую липазную активность, соответствующую заявленной производителем.

Таким образом, Креон® с наименьшим размером частиц является последним поколением панкреатина, разработанным для максимально точного воссоздания естественного процесса пищеварения и отвечающим всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным препаратам. Представленные данные позволяют позиционировать Креон® как препарат выбора для коррекции ЭНПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск

ПЖ – поджелудочная железа
РПЖ – рак поджелудочной железы
СРС – стандартизированная разность средних
ХП – хронический панкреатит
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the art in exocrine pancreatic insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. doi: 10.3390/medicina56100523
- Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-32. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:116-22. doi: 10.1007/s11894-007-0005-4
- Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. doi: 10.1097/MOG.0000000000000459
- Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267-75. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005;5:19-28 [Maev IV, Kucheryavyy YuA. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2005;5:19-28 (In Russ.)].
- Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-5. doi: 10.5694/mja16.00851
- Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, et al. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Patient*. 2017;10(5):615-28. doi: 10.1007/s40271-017-0233-0
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Samsonov AA, Andreev DN. Difficulties and errors in the management tactics of patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(2):65-72 (In Russ.)].
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):81-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688281-89

11. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39. doi: 10.2147/CEG.S168266
12. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:484-94. doi: 10.1017/S0029665117001045
13. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107:1481-7. doi: 10.1016/0016-5085(94)90553-3
14. Ghodeif AO, Azer SA. Pancreatic Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/>. Accessed: 28.01.2021.
15. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
16. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
17. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
18. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(1):39-45. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.012
19. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):306-15. doi: 10.1007/s11938-018-0186-y
20. Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1985-2005. doi: 10.1007/s10620-019-05568-9
21. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatol*. 2018;18(3):253-62. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.009
22. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Применение заместительной терапии препаратами панкреатина у пациентов с раком поджелудочной железы. *Фарматека*. 2016;8:100-3 [Kucheryavy YuA, Andreev DN. The use of replacement therapy with pancreatin drugs in patients with pancreatic cancer. *Pharmateca*. 2016;8:100-3 (In Russ.)].
23. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):1013-20. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.015
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
25. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-30. doi: 10.1097/MPA.0000000000000473
26. Sellers ZM. Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(5):661-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000934
27. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):153-61. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.046
28. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 (Suppl. 2):S70-8. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
29. Myers KC, Bolyard AA, Otto B, et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr*. 2014;164(4):866-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.039
30. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg*. 2005;71:466-72.
31. Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47(8):1015-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137
32. Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019;3:156-60 [Bideyeva TV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Maev IV. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3:156-60 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-156-160
33. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988-94. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008
34. Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, et al. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016;16(5):800-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010
35. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C: NOF, 2014.
36. Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):140-50. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4
37. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219-28. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
38. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56-61 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavy YuA. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):56-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-56-61
39. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatol*. 2017;17(1):70-5. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005
40. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):43-7 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavy YuA, Levchenko AI. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200430
41. Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2019;19(2):245-51. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006
42. de la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):e63-72. doi: 10.1097/MCG.0000000000000917
43. Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, et al. Pancreatic cancer related cachexia: Influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer*. 2009;9:255. doi: 10.1186/1471-2407-9-255
44. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig Liver Dis*. 2012;44:945-51. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.017
45. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):81-5 [Maev IV, Bideeva TB, Kucheryavy YuA, et al. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis in terms of current clinical recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):81-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890881-85
46. Gan C, Chen YH, Liu L, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):9420-31. doi: 10.18632/oncotarget.21659
47. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al.; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354-5. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529

48. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(9):1115-25. doi: 10.1177/2050640620938987
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;4:70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4:70-97 (In Russ.)].
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):72-100 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):72-100 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100
51. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695
52. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39(3):612-31. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
53. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535
54. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество. Кистозный фиброз (муковисцидоз) – МКБ 10:E84 (Клинические рекомендации). 2020 [Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society. Cystic fibrosis (cystic fibrosis) – ICD 10:E84 (Clinical guidelines). 2020 (In Russ.)].
55. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008227.
56. Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ, et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(1):203-13. doi: 10.1023/a:1018813229334
57. Maev IV, Kucheryavyy YA, Gubergrits NB, et al. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS. *Drugs R D.* 2020;20(4):369-76. doi: 10.1007/s40268-020-00326-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 2)

К.Л. Райхельсон[✉], Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждаются эпидемиологические и патогенетические аспекты сочетания стеатогепатитов (СГ) смешанного генеза, обусловленных неалкогольной жировой болезнью печени (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени), алкогольной болезнью печени, лекарственным поражением печени. Проанализированы патогенетические механизмы взаимоотягчающего влияния этиологических факторов. Лекарственные средства могут вызывать стеатоз и СГ, а также способствовать прогрессирующему течению уже имеющегося СГ, прежде всего метаболического характера. Рассмотрены вопросы взаимодействия патогенетических факторов, особенности диагностики и перспективные возможности патогенетического и симптоматического лечения. Основой терапии СГ смешанного генеза являются отмена гепатотоксических лекарственных препаратов и модификация образа жизни, в качестве медикаментозного лечения следует использовать препараты, показавшие свою эффективность при отдельных вариантах СГ (такие как адеметионин).

Ключевые слова: стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, адеметионин

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 2). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 516–520. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200755

REVIEW

Mixed steatohepatitis: more questions than answers (part 2)

Karina L. Raikhelson[✉], Elina A. Kondrashina, Ekaterina V. Pazenko

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In this review, we discussed the epidemiological and pathogenetic aspects of mixed steatohepatitis (SH), developed due to non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, drug-induced liver injury. We discussed the mechanisms of the mutually aggravating influence of etiological factors. Drugs can cause steatosis and SH, as well as contribute to the progressive course of existing SH, primarily of metabolic origin. The issues of interaction of pathogenetic factors, peculiarities of diagnostics and perspectives of pathogenetic and symptomatic treatment are considered. Therapy of mixed SH is based on avoidance of hepatotoxic drugs and lifestyle modification, medications with demonstrated efficacy (such as ademetionine) in certain SH might be used.

Keywords: steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, drug-induced liver injury, ademetionine

For citation: Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (part 2). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 516–520. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200755

Введение

Термин «стеатогепатит» (СГ) используется для обозначения гетерогенной группы патологических изменений ткани печени различной этиологии, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов, которые могут прогрессировать с развитием фиброза. Основными причинами их возникновения в западных странах являются алкоголь и ожирение [1, 2]. В первой части нашей статьи [3] мы рассматривали СГ сочетанной алкогольной и неалкогольной (метаболической) этиологии. Более редким этиологическим фактором развития СГ являются фармакологические агенты. Лекарственное поражение печени (ЛПП) может развиваться

и на фоне уже существующего СГ неалкогольного или алкогольного генеза.

Эпидемиология

Истинная распространенность ЛПП остается неизвестной из-за недостаточной регистрации врачами случаев ятрогенных заболеваний, но считается, что они составляют от 3 до 10% всех случаев развития нежелательных реакций на лекарственные средства (ЛС) [4–6]. Лекарственно-индуцированный стеатоз и/или лекарственный стеатогепатит (ЛСГ) рассматриваются как отдельные фенотипы ЛПП, они вызываются широким спектром ЛС и диагностируются почти в 2% случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [6, 7]. ЛСГ является достаточно редким вариантом

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф., Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии. Тел.: +7(911)911-01-43; e-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Кондрашина Элина Александровна – к.м.н., доц., Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-7590-8932

[✉]Karina L. Raikhelson. E-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Elina A. Kondrashina. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Ekaterina V. Pazenko. ORCID: 0000-0002-7590-8932

ЛПП и составляет менее 2% всех случаев. В то же время морфологические признаки стеатоза, не являющегося доминирующим патологическим изменением, выявляются в 1/4 случаев ЛПП, что может объясняться в том числе наличием фонового СГ другого генеза [8, 9].

Патогенез

ЛПП могут развиваться в форме стеатоза (микровезикулярный, макровезикулярный и фосфолипидоз) и СГ [7, 10].

А. Grieco и соавт. (2005 г.) [11] разделили ЛС, способные вызывать стеатоз и СГ, на 3 группы:

- 1) препараты, непосредственно вызывающие стеатоз и ЛСГ (например, амиодарон, пергексиллин);
- 2) препараты, активирующие латентный неалкогольный стеатогепатит – НАСГ (например, тамоксифен, фторурацил, иринотекан);
- 3) лекарства с описанными единичными случаями стеатоза/СГ (например, карбамазепин) [11, 12].

Важно отметить, что ЛСГ может иметь общие патогенетические пути с другими видами СГ.

Ряд ЛС (например, глюкокортикостероиды), вероятно, оказывают не гепатотоксическое, а опосредованное метаболическое действие, вызывая увеличение массы тела, усиливая резистентность к инсулину и формируя дислипидемию, и усугубляют развитие стеатоза/СГ за счет этих классических факторов риска НАЖБП [13, 14]. При этом именно медикаментозное воздействие может спровоцировать трансформацию стеатоза в СГ [15, 16].

На восприимчивость пациентов могут влиять индивидуальные фармакогенетические особенности и индуцированное фоновым заболеванием нарушение метаболизма ЛС [14, 17, 18]. При НАЖБП наблюдается подавление цитохрома 1A2 и уровня глутатиона, что может влиять на биотрансформацию лекарств [18].

В то же время предположение о связи заболевания печени со снижением метаболизма и клиренса ЛС в настоящее время не имеет убедительных доказательств [19].

Формирование лекарственно-индуцированного стеатоза в печени может быть следствием нарушения окисления митохондриальных жирных кислот при изменении активности митохондриальной дыхательной цепи, нарушении секреции липопротеинов очень низкой плотности, активации факторов транскрипции, участвующих в липогенезе печени (таких как SREBP-1c и PPAR-γ) [10]. Чаще всего обсуждается развитие лекарственного стеатоза как результата подавления β-окисления свободных жирных кислот [20, 21]. ЛС, которые могут нарушать окислительное фосфорилирование и дыхательную цепь, как правило, вызывают стеатоз и СГ [15, 22]. Как и при других СГ, в качестве ключевых звеньев патогенеза при ЛСГ рассматриваются: оксидативный стресс, повышение уровней активных форм кислорода и перекисного окисления жирных кислот. Данные процессы опосредованно через активацию клеток Купфера, индукцию ядерных сигналов с повышением продукции провоспалительных и профибротических цитокинов, инициацию апоптоза приводят к развитию воспаления и фиброза [16, 21].

Механизмы развития ЛСГ различаются в зависимости от причинного агента. В патогенезе СГ, обусловленного химиотерапевтическими препаратами, особое значение имеет индукция апоптоза реактивными формами кислорода, исходно направленная на гибель клеток опухоли [19]. Наиболее обсуждаемый препарат, вызывающий прогрессирующий СГ, – метотрексат – вызывает стресс эндоплазматического ретикула и активацию цитокинов, опосредованные через гомоцистеин [23]. Гепатотоксичность амиодарона и тамоксифена частично обусловлена

повышением липогенеза в гепатоцитах, тамоксифен также индуцирует нарушения в выведении жирных кислот в составе липопротеинов очень низкой плотности [14, 24]. Пергексиллин, амиодарон и тамоксифен могут накапливаться в митохондриях и влиять на митохондриальную цепь переноса электронов и процессы β-окисления [14].

Взаимодействие этиопатогенетических факторов

Следует отметить, что НАЖБП и ассоциированные с ней метаболические заболевания, в меньшей степени алкогольная болезнь печени (АБП), рассматриваются как факторы риска развития ЛПП, вызванных рядом препаратов.

Так, ожирение и сахарный диабет (наряду с вирусными гепатитами и злоупотреблением алкоголем) являются факторами риска метотрексатиндуцированных ЛПП, а нарушение толерантности к глюкозе, диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия – предикторами тамоксифениндуцированного поражения печени [19].

В проспективном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 5408 итальянских женщин, убедительно показано, что тамоксифен связан с риском развития ЛСГ только у женщин с избыточной массой тела и ожирением, а также с признаками метаболического синдрома. При этом не наблюдалось продвинутых стадий заболевания печени [25]. Отмена тамоксифена сопровождается у большинства пациентов с СГ нормализацией лабораторных показателей состояния печени [26].

СГ, обусловленный приемом метотрексата, и его прогрессия (формирование фиброза и цирроза печени), по данным ряда исследований, ассоциированы с сахарным диабетом 2-го типа, избыточной массой тела и ожирением [27–29].

Ряд противоопухолевых средств (фторурацил, иринотекан) может привести к развитию СГ, особенно у пациентов с уже существующим стеатозом печени; риск его возникновения ассоциирован с ожирением [19].

Несомненно, пациентам с НАЖБП и метаболическими факторами риска следует назначать указанные препараты с особой осторожностью и при возможности рассматривать для лечения альтернативные средства [30, 31].

В отличие от НАЖБП имеется мало данных о том, что наличие фоновой АБП способствует развитию именно ЛСГ.

Только для ЛПП, ассоциированных с отдельными препаратами (изониазид, метотрексат и галотан), показана роль алкоголя как фактора риска их развития, эти средства обычно и вызывают ЛПП у лиц, злоупотребляющих алкоголем [32]. По другим данным, наиболее частая причина ЛПП у злоупотребляющих алкоголем – анаболические стероиды, но это скорее поведенческая ассоциация, чем патофизиологическая связь [33]. Из обсуждавшихся выше препаратов только метотрексат при алкогольном анамнезе ассоциирован с развитием СГ с прогрессирующим фиброзом и формированием цирроза.

Несмотря на расхожее мнение о более тяжелом течении ЛПП у лиц, исходно злоупотребляющих алкоголем, анализ данных американского регистра идиосинкразических ЛПП (DILIN) не выявил повышения частоты летальных исходов или трансплантации печени у таких пациентов [33]. Более того, любое употребление алкоголя в течение предшествующего года идентифицировано как отрицательный предиктор развития тяжелого ЛПП [34].

Тем не менее можно предполагать, что восстановление пациентов с фоновой АБП после идиосинкразических ЛПП может быть затруднено.

Вероятно, наличие поздних стадий любого СГ, приводящее к печеночно-клеточной недостаточности, может влиять на метаболизм ЛС, обеспечивая их гепатотоксичный эффект, но не имеется литературных данных, подтверждающих этот тезис.

Диагностика

Согласно существующим рекомендациям ЛППП является диагнозом исключения, требующим всестороннего обследования больного для выявления причины заболевания печени [7, 35]. Объем обследования индивидуален в каждом конкретном случае и должен основываться на имеющихся клинических рекомендациях. В тех случаях, когда предполагается развитие ЛППП при существующем фоновом заболевании печени (в том числе НАЖБП и АБП), основное значение будет иметь выявление причинно-следственных связей между ЛС и ухудшением процессов в печени [7]. С этой целью наиболее часто рекомендуется использование метода оценки причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) [36, 37].

Для оценки влияния алкогольного этиологического фактора используются валидизированные опросники употребления алкоголя, в первую очередь разработанный и рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения опросник AUDIT [38].

При диагностике НАЖБП традиционно применялись критерии, основанные на инструментальном или гистологическом обнаружении признаков жировой инфильтрации печени и исключении алкогольного генеза поражения [1], но, вероятно, в ближайшие годы наиболее актуальными будут разработанные в 2020 г. критерии жировой болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, которые включают: наличие ожирения, сахарного диабета и признаков сердечно-сосудистого риска [39].

Особую проблему составляет распознавание состояний, когда хроническое применение ряда ЛС приводит к переходу НАЖБП в прогрессирующий СГ (в первую очередь – прием метотрексата). У пациентов, получающих подобные препараты, в особенности с исходными метаболическими факторами риска, требуется регулярная оценка состояния печени, но, как она должна проводиться, точно не определено. Для мониторинга безопасности терапии метотрексатом некоторыми авторами предлагается выполнять транзиторную эластометрию 1 раз в 3 года (при показателях эластичности печени менее 7,5 кПа) и ежегодно (при больших значениях), а при превышении 9,5 кПа рассматривать вопрос проведения биопсии печени [40].

Лечение СГ

Залогом успешного лечения любого СГ является полное исключение или ограничение основного этиологического фактора: алиментарного, алкогольного или лекарственного [41, 42]. При развитии ЛППП, в том числе ЛСГ, главным лечебным мероприятием является отмена причинного агента. Положительная клиническая и лабораторная динамика после отмены ЛС – аргумент в пользу лекарственной этиологии СГ.

В случаях, когда ЛППП протекает на фоне ранее существовавшего СГ другого генеза, несомненно, следует придерживаться принципов лечения этих заболеваний. Так, безмедикаментозная терапия в виде модификации образа жизни и питания улучшает гистологические показатели и снижает риск прогрессирования НАЖБП до НАСГ и, следовательно, является эффективной у пациентов с НАЖБП

и ранним НАСГ [1, 43–46]. Допустимость употребления небольших доз алкоголя остается спорной при НАЖБП, но алкоголь однозначно не рекомендуется при наличии АБП [1, 7, 41, 42, 47].

Для отдаленного прогноза пациента с метаболической дисфункцией применение ЛС, способных ухудшить течение имеющегося НАСГ, представляет потенциальный риск. Европейские рекомендации по лечению ЛППП гласят, что амиодарон, метотрексат, тамоксифен, фторурацил и иринотекан следует рассматривать в качестве факторов риска развития СГ и решения о продолжении или отмене препаратов должны быть основаны на оценке баланса между преимуществами лечения и риском прогрессирования заболевания печени [19].

Основные проблемы возникают, если препарат назначается по жизненным показаниям и ему нет альтернативы [7, 35]. В этих случаях, несомненно, должна обсуждаться гепатопротективная терапия. Другими показаниями к назначению гепатопротекторов является тяжесть ЛППП или их медленное разрешение.

Однако доказательная база по медикаментозной терапии ЛППП весьма скудна, это связано с непредсказуемостью и относительной редкостью идиосинкразических реакций на отдельные ЛС, делающими невозможным проведение рандомизированных исследований. Эффективность отдельных препаратов (карнитина, адеметионина и др.) показана для случаев, когда причинный агент вызывает ЛППП с высокой частотой, например при отравлении парацетамолом (N-ацетилпистеин) или полихимиотерапии [48–50]. Так, наблюдательные и интервенционные исследования демонстрируют протективный эффект адеметионина против ЛППП, индуцированных полихимиотерапией онкологических заболеваний, выразившийся не только в улучшении биохимических показателей состояния печени после 7–14 дней терапии, но и в снижении потребности в модификации противопухолевого курса [50–52]. Но нам не удалось обнаружить работ, посвященных лечению ЛППП, протекающего именно с фенотипом ЛСГ.

Эффективность ряда препаратов, используемых для лечения НАСГ (таких как витамин Е и пиоглиитазон), не изучалась при ЛСГ. Можно предполагать, что при ЛСГ, развивающемся на фоне исходного СГ другого генеза, следует выбирать препараты, используемые в лечении НАЖБП и АБП. Так, для адеметионина (Гептрал®) плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием доказана эффективность при компенсированном и субкомпенсированном алкогольном циррозе печени в виде снижения летальных исходов и потребности в трансплантации печени [53]. В ряде открытых протоколов отмечены позитивные лабораторные (снижение гипербилирубинемии, показателей цитолиза и холестаза) и клинические (уменьшение утомляемости и выраженности депрессии) эффекты при НАЖБП [54]. Плейотропность адеметионина, обусловленная множественными патогенетическими путями, задействованными при проведении заместительной терапии с применением данного препарата (влияние на антиоксидантную систему глутатиона, митохондриальную дисфункцию, цитокиновый профиль, участие в экспорте липидов из гепатоцита и др.), а также быстрое появление терапевтического эффекта уже через 7–14 дней лечения [54–56] позволяют рекомендовать Гептрал® для использования при ЛППП, в том числе протекающих на фоне других СГ.

Заключение

При выявлении причин СГ важно помнить о возможности его смешанного генеза, включая лекарственное происхождение. Первоочередной задачей лечения таких пациентов

являются устранение этиопатогенетических факторов и модификация образа жизни. При невозможности отмены ЛС лечение пациентов является проблематичным, медикаментозная терапия разработана недостаточно. Предполагается, что в таких случаях следует использовать препараты с доказанным протективным эффектом при отдельных вариантах СГ.

Конфликт интересов. К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и соисследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э.А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
ЛПП – лекарственное поражение печени
ЛС – лекарственные средства
ЛСГ – лекарственный стеатогепатит

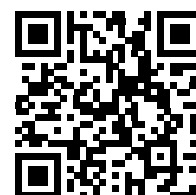
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СГ – стеатогепатит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol.* 2019;54:218-25. doi: 10.1007/s00535-018-01542-w
3. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 1). *Терапевтический архив.* 2020;92(12):91-6 [Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200470
4. Chalasani NP, Chalasani NP, Hayashi PH, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950-66. doi: 10.1038/ajg.2014.131
5. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):115-22. doi: 10.1055/s-0034-1375953
6. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(2):66-76 [Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-induced fatty liver disease. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2020;8(2):66-76 (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76
7. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85-115 [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019;29(1):85-115 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
8. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512-21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.006
9. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661-70. doi: 10.1002/hep.26709
10. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, et al. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):789-806. doi: 10.5604/16652681.1171749
11. Grieco A, Forgione A, Miele L, et al. Fatty liver and drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9(5):261-3.
12. Grieco A, Alfei B, Rocco PDI, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:973-5.
13. Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Ilias A, et al. Tamoxifen induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):593-8. doi: 10.1097/00042737-200406000-00013
14. Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. *BioMed Res Int.* 2015;2015:168905. doi: 10.1155/2015/168905
15. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion.* 2006;6:1-28. doi: 10.1016/j.mito.2005.10.004
16. Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2010;196:311-65. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_11
17. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res.* 2013;107(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016
18. Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev.* 2011;43(3):317-34. doi: 10.3109/03602532.2011.577781
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
20. Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:233-44. doi: 10.1586/egh.11.11
21. Begriche K, Massart J, Robin MA, et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol.* 2011;54:773-94. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.006
22. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(4):335-53. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00608
23. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:139-150. doi: 10.1038/nrrheum.2010.214
24. Zhao F, Xie P, Jiang J, et al. The effect and mechanism of tamoxifen-induced hepatocyte steatosis in vitro. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):4019-30. doi: 10.3390/ijms15034019
25. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ.* 2005;330:932. doi: 10.1136/bmj.38391.663287.E0
26. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer.* 2009;115(14):3189-95. doi: 10.1002/cncr.24374
27. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2014;40:938-48. doi: 10.1111/apt.12912
28. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46:1111-8. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.024
29. Laharie D, Seneschal J, Schaevebeke T, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol.* 2010;53:1035-40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.043

30. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):199-207. doi: 10.1177/1756283X11430859
31. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, et al. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res*. 2014;66(8):1159-66. doi: 10.1002/acr.22294
32. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10:3-15. doi: 10.1111/j.1530-0277.1986.tb05605
33. Dakhoul L, Ghabril M, Gu J, et al. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:722-9. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.036
34. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-34.e1-4. doi: 0.1053/j.gastro.2008.09.011
35. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29-54 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental' naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;174(2):29-54 (In Russ.)]. doi: 10.3114/6/168-2-8658-ecg-174-2-29-54
36. Bénichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
37. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
38. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction*. 1993;88:791-804.
39. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
40. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-9. doi: 10.2147/PTT.S141629
41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
42. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
43. Alkhourri N, Scott A. An update on the pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease: beyond lifestyle modifications. *Clin Liver Dis*. 2018;11(4):82-6. doi: 10.1002/cld.708
44. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;2:24-42 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
45. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
46. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
47. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469
48. Woodhead JL, Howell BA, Yang Y, et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):529-40. doi: 10.1124/jpet.112.192930
49. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206-10. doi: 10.1097/mop.0b013e32805e879a
50. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173-79.
51. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина ПАМН*. 2016;27(2):142-56 [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RMN (Herald of Russian Oncological Research Center named after N.N. Blokhin)*. 2016;27(2):142-56 (In Russ.)].
52. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):345-9. doi: 10.1517/14740338.2011.562888
53. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30:1081-9. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
54. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019;7(6):2482-93. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
55. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):809-20. doi: 10.1177/1535370215579161
56. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2021



OMNIDOCTOR.RU



Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога

Е.Ю. Радциг[✉], Д.И. Константинов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье проведен анализ данных о связи различной патологии ЛОР-органов и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Учитывая многообразие экстраэзофагеальных признаков ГЭРБ у детей и взрослых, целесообразно информирование врачей разных специальностей о возможностях антирефлюксной терапии. Эти возможности расширяются с появлением нового уникального препарата Альфазокс – биоадгезивной формулы на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки пищевода. Альфазокс действует на поверхности слизистой пищевода, не проникая в системный кровоток, обладает низким аллергенным потенциалом, что подтверждено многочисленными исследованиями. Оказывающий заживляющее и восстанавливающее действие при эрозивных повреждениях эпителия пищевода Альфазокс в комбинации с ингибиторами протонной помпы позволяет более эффективно добиться регрессии клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов (согласно опроснику SF-36) по сравнению с монотерапией ингибиторами протонной помпы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), экстраэзофагеальные признаки ГЭРБ, ЛОР-патология и ГЭРБ, антирефлюксная терапия, Альфазокс

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 521–525. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200814

REVIEW

Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view

Elena Yu. Radtsig[✉], Daniil I. Konstantinov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The data on association between various pathologies of the ENT organs and gastroesophageal reflux disease (GERD) is analysed in the article. The variety of extraesophageal signs of GERD in children and adults is given, what is advisable to inform physicians of different specialties about the possibilities of antireflux therapy. These options are expanded with the emergence of a unique new drug, Alfasoxx. Its bioadhesive formula is based on hyaluronic acid and chondroitin sulphate thereby protecting the esophageal mucosa. Alfasoxx acts on the surface of the esophageal mucosa without penetrating into the systemic bloodstream and it also has a low allergenic potential, which has been confirmed by numerous studies. With its healing and repairing effect on erosive lesions of the esophageal epithelium, Alfasoxx in combination with proton pump inhibitors is more effective in achieving regression of clinical manifestations of the disease and improving patients' quality of life (according to SF-36 questionnaire) compared to proton pump inhibitors monotherapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal signs of GERD, ENT-pathology and GERD, antireflux-therapy, Alfasoxx

For citation: Radtsig EYu, Konstantinov DI. Extraesophageal signs of gastroesophageal reflux disease: otorhinolaryngologist's view. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (4): 521–525. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200814

О роли гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в генезе различной ЛОР-патологии говорили периодически, но интерес к этой проблеме особенно возрос с повышением качества диагностики (эндоскопические методы обследования) и доступностью этих методик для широкого круга врачей и пациентов, особенно в амбулаторной практике.

Сошлемся на данные исследования [1], согласно которому упоминание проблемы ГЭРБ в медицинской литературе существенно возрастает после 1982 г. (рис. 1), в том числе и в работах оториноларингологов (рис. 2).

Авторы данной публикации [1] даже используют собирательный термин «гастроэзофаго-фаринголарингеальная рефлюксная болезнь», подчеркивая множество проявлений, связанный с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Поэ-

тому мы решили проанализировать работы, опубликованные начиная с 2005 г., посвященные роли рефлюкса в развитии различной ЛОР-патологии у детей и взрослых.

Начнем с терминологии. В табл. 1 представлены определения ГЭРБ согласно документации двух профессиональных сообществ: Союза педиатров России [2] и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению ГЭРБ [3].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГЭРБ у детей [2] выделяют внепищеводные синдромы ГЭРБ, причем для ряда из них связь с ГЭРБ установлена (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма, рефлюксиндуцированное разрушение зубной эмали), а для других нет (фарингит, синусит, аденоидит, рецидивирующий средний отит – PCO). Оба доку-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Радциг Елена Юрьевна – д.м.н., проф., проф. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та. Тел.: 8(926)234-31-73; E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Константинов Даниил Игоревич – клинический ординатор каф. оториноларингологии педиатрического фак-та. ORCID: 0000-0001-7514-4090

[✉]Elena Yu. Radtsig. E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Daniil I. Konstantinov. ORCID: 0000-0001-7514-4090

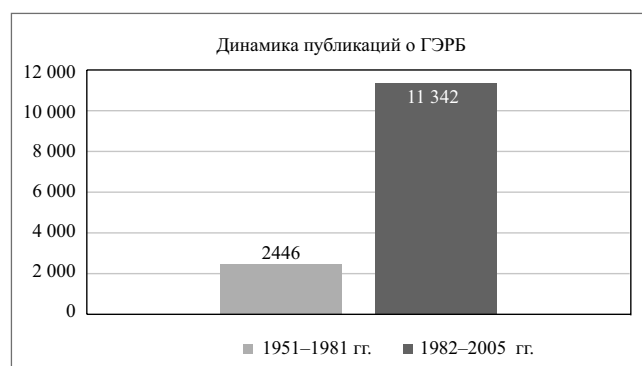


Рис. 1. Динамика публикаций по проблеме ГЭРБ.

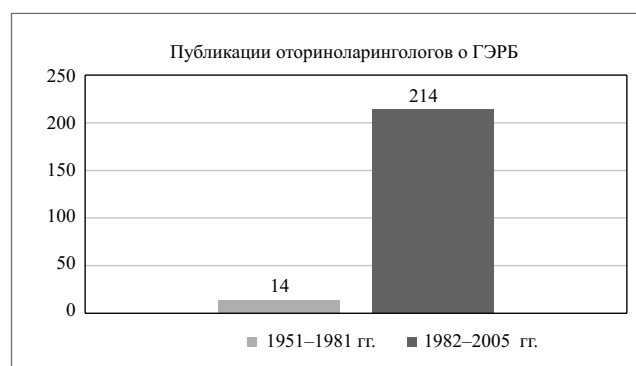


Рис. 2. Публикации оториноларингологов по проблеме ГЭРБ.

Таблица 1. Определения ГЭРБ согласно документации профессиональных сообществ

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ у детей. Союз педиатров России, 2015	Рекомендации РГА по диагностике и лечению ГЭРБ, 2020
Это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или приводит к развитию осложнений» (N. Vakil и соавт., 2006)	Это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевшего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии

Таблица 2. Оториноларингологические проявления ГЭРБ [2, 3]

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ у детей. Союз педиатров России, 2015	Рекомендации РГА по диагностике и лечению ГЭРБ, 2020
Оториноларингологические симптомы	Отоларингологический синдром
Постоянное покашливание	Сухой кашель
«Застывание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, развивающиеся вследствие повышения давления в верхних отделах пищевода	
Чувство першения в горле	Першение в горле
Охриплость	Осиплость или даже потеря голоса
Боли в ухе	

мента выделяют и конкретно «оториноларингологические» проявления ГЭРБ (табл. 2).

Данная симптоматика может встречаться при заболеваниях и гортани, и среднего уха, и околоносовых пазух, и различных отделов глотки, т.е. охватывает практически все ЛОР-органы. Вопросы ассоциированной с ГЭРБ патологии ЛОР-органов обсуждались неоднократно, причем фокус исследователей не просто концентрировался на определенной ЛОР-патологии, но и смещался от одной локализации к другой. Так, на состоявшемся в 2018 г. конгрессе детских гастроэнтерологов с международным участием в частности озвучено, что проблемы рефлюкс-ларингита уступают место изучению связи ГЭРБ с различными формами среднего отита.

Остановимся еще на одном практически важном аспекте. В литературе встречаются термины «экстраэзофагеальный», «фарингеальный», «гастрофарингеальный», «фаринголарингеальный» или «ларингофарингеальный»

рефлюкс (ЛФР). Согласно определению, данному в монографии «Рефлюкс-ларингит и связанные с этим состояния» [4], ЛФР (как наиболее часто употребляемое понятие) – это ГЭРБ, поражающая гортань и глотку, причем ряд авторов-оториноларингологов предпочитают использовать именно этот термин.

Но остановимся более подробно на публикациях, посвященных связи ГЭРБ и патологии ЛОР-органов. Большинство из них посвящено влиянию ГЭРБ на частоту и структуру патологии гортани. Описываются частота ЛФР (18,4%) и проявления его: чувство «комка» в горле (97,5%), охриплость (88,1%), избыточное желание прочистить горло (83%) [5]. Ряд работ оценивали роль ЛФР у пациентов с полипами/лейкоплакией голосовых складок и карциномой гортани и сделали вывод, что чаще ЛФР встречается у пациентов с полипами и лейкоплакией голосовых складок [6]. Частота выявления ГЭРБ у пациентов с дисфонией составляет от

50 [7] до 63–69% [8, 9], а с узелками голосовых складок – от 26 до 28% [8, 9]. Часто и детально описываются эндоскопические признаки ГЭРБ: эритема и отек межчерпаловидного пространства и задних отделов черпало-надгортанных и голосовых складок и подскладкового отдела [8–10], а вот на данные акустического анализа голоса призывают не полагаться, так как они неспецифичны [11]. Но есть работы, подчеркивающие низкую специфичность данных эндоскопического обследования гортани [12–14] и напоминающие о необходимости подтверждения диагноза ГЭРБ углубленными исследованиями, в частности проведения суточного рН-мониторирования. Высокую частоту ЛФР отмечали и оториноларингологи, работавшие с пациентами с отеком Гайека–Рейнке (100% vs 58% у контрольной группы, куда вошли пациенты с лейкоплакией и ранними стадиями рака гортани) [15].

Несмотря на то, что, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ГЭРБ у детей Союза педиатров России, воспалительная патология глотки не относится к числу заболеваний с подтвержденной связью с ГЭРБ, тем не менее мы нашли целый ряд работ, эту связь подтверждающих [16–18]. Подчеркивается важность индивидуального подхода к пациентам с рефлюкс-фарингитом и назофарингитом [16], обсуждается добавление к стандартной терапии антирефлюксных лекарственных средств [17] у пациентов с хроническим неспецифическим фарингитом (ХНФ) как подтверждение точки зрения, что ЛФР – один из предрасполагающих факторов к его развитию [17, 18].

Нами найдена серия работ, посвященных роли *Helicobacter pylori* в генезе воспалительных заболеваний глотки [19–21]. Одна из них [19] выявила отсутствие превалирования *H. pylori* у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией небных миндалин, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии очевидных доказательств роли *H. pylori* в генезе в частности хронического тонзиллита (ХТ). В другом исследовании [20] также проводилось определение *H. pylori* в тканях небных миндалин (материал, полученный при тонзиллотомии/эктомии), показано, что частота выделения *H. pylori* в общей выборке (дети и взрослые) довольно высока: 56,5% при ХТ и 31,4% при гипертрофии небных миндалин. Но разбивка по возрастным категориям уточнила, что *H. pylori* выделяется преимущественно у взрослых пациентов (56,5% при ХТ и 31,4% при гипертрофии небных миндалин), а вот у детей – лишь при наличии ХТ (40,7 и 0% соответственно). Проведенное *H. pylori*-позитивным пациентам эндоскопическое обследование выявило признаки ЛФР. Данная работа некоторым образом подтвердила связь *H. pylori*-инфекции, ЛФР и ХТ.

Работы подобного дизайна оценивали частоту выделения *H. pylori* у пациентов с ХНФ, группой контроля служили здоровые добровольцы. *H. pylori*-позитивные пациенты статистически достоверно чаще ($p=0,002$) имели ХНФ [21]. А вот работы, посвященные роли *H. pylori* в генезе различных форм среднего отита, довольно противоречивы [22–27]: одни признают роль данного микроорганизма в генезе отита [22–25], другие нет [26, 27]. Но все авторы единодушны во мнении, что эта проблема нуждается в продолжении углубленного изучения. Также подчеркивается, что важно обращать внимание на возраст пациентов, так как выявлено, что уровень пепсина в аспиратах из барабанной полости у пациентов первого года жизни повышен чаще, чем у более старших детей, и это коррелировало с частотой

гнойных и экссудативных средних отитов у грудничков [28]. Несколькими годами раньше этот же коллектив авторов выявляли повышенный уровень пепсина у пациентов первых 3 лет жизни [29]. В рамках этого же исследования оценивались уровень интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли) и результаты микробиологического исследования отделяемого из барабанной полости. Уровень пепсина А коррелировал с уровнем ИЛ-8 и необходимостью проведения повторных шунтирований барабанной полости, а также с повышенной бактериальной обсемененностью. Неизменным оставался вывод: наличие связи между экстраэзофагеальным рефлюксом и воспалением среднего уха и негативным влиянием экстраэзофагеального рефлюкса на течение воспалительного процесса [28, 29]. Тема взаимосвязи ГЭРБ и различных форм отита затрагивалась авторами, оценившими частоту выявления ГЭР у пациентов с острым средним отитом, РСО и хроническим средним гнойным отитом [30]. Интересны факты: частота выявления ГЭР повышается по мере рецидивирования/хронизации процесса: 58% при остром среднем отите, 61,1% – РСО, 72,7% – хроническом среднем гнойном отите против 22% в группе контроля. Наряду с этим есть публикации, не выявляющие очевидной связи между частотой РСО и хронического экссудативного среднего отита, а также изменением микробного пейзажа носоглотки с ГЭР [31]. Найдены и работы, посвященные взаимосвязи состояния глоточной миндалины и рефлюкса [32–34], в обеих говорится о значимости ЛФР/ГЭР в поддержании ее гипертрофии/воспаления, а другие авторы [35] выявили значимость рефлюкса и в рецидиве роста глоточной миндалины. Много публикаций и о связи патологии околоносовых пазух и ГЭР: хотя состоявшийся в 2014 г. конгресс по детскому хроническому риносинуситу не нашел достаточно данных о взаимосвязи этих двух состояний [36], необходимость антирефлюксной терапии (АРТ) активно обсуждается [37–41]. Сторонники применения АРТ приводят данные, что ГЭРБ негативно влияет на нормальное функционирование системы мукоцилиарного транспорта (74% взрослых пациентов с аномальным мукоцилиарным транспортом имели экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ). Важность АРТ подчеркивается и для пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, частота выявления пепсина А у них выше 60% по сравнению с 11% у контрольной группы.

Говоря об АРТ, большинство работ оценивает эффективность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [37–41]. На фармацевтическом рынке существует и другой терапевтический класс – эзофагопротекторы (средства для защиты слизистой оболочки пищевода от внешних воздействий). Согласно клиническим рекомендациям РГА по лечению ГЭРБ, эзофагопротекторы – новая фармакологическая группа, единственным представителем которой является медицинское изделие Альфаокс. Он состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полюксамер 407). Альфаокс обладает способностью фиксироваться на слизистой оболочке, благодаря чему реализует эффект механической защиты слизистой оболочки от повреждающего действия компонентов рефлюктата (соляной кислоты, пепсина и желчи). Гиалуроновая кислота, входящая в состав препарата, – естественный полимер, участвующий в различных физиологических процессах, включая репарацию, регенерацию и морфогенез [42]. В исследованиях отмечено

также дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [42, 43]. Помимо этого в экспериментальных исследованиях *in vivo* показана способность гиалуроновой кислоты индуцировать экспрессию белков плотных контактов ZO-1, что способствует восстановлению барьерной функции эпителия [43]. Второй компонент Альфазокса – хондроитина сульфат – естественный гликозаминогликан, обладающий иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [44, 45]. Являясь собственным компонентом защитного слоя слизи, хондроитина сульфат связывается с пепсином, ингибируя его [44–47]. Третий компонент Альфазокса, полоксамер 407, представляет собой гидрофильное неионное поверхностно активное вещество [48]. Адгезивные свойства полоксамера 407 обеспечивают фиксацию комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата на слизистой оболочке пищевода в течение длительного времени [49, 50].

Почему именно данный препарат может быть интересен в аспекте применения у пациентов с экстраэзофагеальными ЛОР-проявлениями ГЭРБ? Как описано ранее, Альфазокс фиксируется на слизистой оболочке пищевода, но до попадания в пищевод он контактирует со слизистой оболочкой рото- и гортаноглотки (по аналогии взаимодействия пищевого комка или контрастного вещества, используемого

при эндоскопической диагностике нарушений орофарингеальной фазы глотания) и фиксируется на ней благодаря мукоадгезивным свойствам [51].

Альфазокс оказывает свое действие на поверхности слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, не проникая в системный кровоток, а также обладает низким аллергенным потенциалом. В клинических исследованиях безопасность Альфазокса не отличалась от плацебо, аллергических реакций не выявлено [52–54].

Альфазокс оказывает заживляющее и восстанавливающее действие при эрозивных повреждениях эпителия пищевода [42]. Согласно результатам нескольких многоцентровых клинических исследований, комбинация Альфазокса и ИПП позволяла более эффективно добиться регрессии клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов (согласно опроснику SF-36) по сравнению с монотерапией ИПП [55–57]. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении Альфазокса в течение 4–5 нед [55–57]. Таким образом, применение Альфазокса для устранения экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ представляет значительный интерес и требует дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АРТ – антирефлюксная терапия
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИЛ – интерлейкин
ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РСО – рецидивирующий средний отит
ХНФ – хронический неспецифический фарингит
ХТ – хронический тонзиллит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mosca F, Rossillo V, Leone CA. Manifestations of gastro-pharyngolaryngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(5):247-51
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Союз педиатров России. 2015 г. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children. Union of Pediatricians of Russia. 2015 (In Russ.)].
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. 2020 г. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. 2020 (In Russ.)].
- Sataloff RT, Castell DO, Katz PO, Sataloff DM. Reflux-laryngitis and related disorders. 3rd edition. Plural Publishing, Inc, San Diego, Oxford, 2006.
- Massawe WA, Nkya A, Abraham ZS, et al. Laryngopharyngeal reflux disease, prevalence and clinical characteristics in ENT department of a tertiary hospital Tanzania. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;7(1):28-33. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.04.009. PMID: 33474541; PMCID: PMC7801257
- Han H, Lyu Q, Zhao J. Laryngopharyngeal Reflux in Hypertrophic Laryngeal Diseases. *Ear Nose Throat J.* 2020; p. 145561320953232. doi: 10.1177/0145561320953232
- Reiter R, Heyduck A, Seufferlein T, et al. Laryngopharyngeal Reflux [Laryngopharyngeal Reflux]. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(4):238-45. doi: 10.1055/s-0044-100794
- Włodarczyk E, Jetka T, Raj-Koziak D, et al. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux in children with voice disorders using 24-hour pharyngeal pH monitoring. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;121:188-96. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.03.010
- Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dysphonia and reflux in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;139:110473. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110473
- Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dysphonia and reflux in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;139:110473. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110473
- Wertz A, Carroll LM, Zur KB. Pediatric laryngopharyngeal reflux: Perceptual, acoustic, and laryngeal findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;133:109974. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109974
- De Bortoli N, Nacci A, Savarino E, et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4363-70. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4363
- Abou-Ismaïl A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):213-8. doi: 10.1007/s11894-011-0184-x
- Drug VL, Cobzeanu D, Papaghiuc C, et al. Implicarea bolii de reflux gastroesofagian in patologia orl [Gastroesophageal reflux involvement in ENT disorders]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005;109(2):220-2. PMID: 16607774
- Wang JS, Li JR. The role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of Reinke's edema. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016;30(24):1931-4. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.24.007
- Wolford RW, Goyal A, Belgam Syed SY, Schaefer TJ. Pharyngitis. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 3013783
- Zeng S, Chen J, Wei X, et al. Clinical observation of the anti-reflux treatment for the chronic pharyngitis patients with the reflux finding score from 8 to 10. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020;34(5):441-3. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.013

18. Yazici ZM, Sayin I, Kayhan FT, Biskin S. Laryngopharyngeal reflux might play a role on chronic nonspecific pharyngitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(4):571-4. doi: 10.1007/s00405-009-1044-2
19. Hwang MS, Forman SN, Kanter JA, Friedman M. Tonsillar *Helicobacter pylori* colonization in chronic tonsillitis: systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(3):245-9. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3296
20. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, et al. *Helicobacter pylori* in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol.* 2017;131(6):549-56. doi: 10.1017/S0022215117000597
21. Kaptan ZK, Emir H, Uzunkulaoğlu H, et al. Determination of *Helicobacter pylori* in patients with chronic nonspecific pharyngitis. *Laryngoscope.* 2009;119(8):1479-83. doi: 10.1002/lary.20253
22. Fancy T, Mathers PH, Ramadan HH. Otitis media with effusion: a possible role for *Helicobacter pylori*? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(2):256-8. doi: 10.1016/j.otohns.2008.11.023
23. Karlidag T, Bulut Y, Keles E, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in children with otitis media with effusion: a preliminary report. *Laryngoscope.* 2005;115(7):1262-5. doi: 10.1097/01.MLG.0000165697.83921.2B
24. Du P, Zong S, Wen Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;135:110091. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110091
25. Wu X, Zheng Y, Gao X, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Otitis Media With Effusion Risk in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):654-61. doi: 10.1177/0194599820921861
26. Boronat-Echeverría N, Aguirre-Mariscal H, Carmolina-Ponce M, et al. *Helicobacter pylori* detection and clinical symptomatology of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;87:126-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.023
27. Khasawneh L, Khasawneh AH, Kheirallah KA, et al. Otitis media with effusion: The role of *Helicobacter Pylori* in its pathogenesis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;62:278-82. doi: 10.1016/j.amsu.2021.01.056
28. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope.* 2008;118(Suppl. 116):1-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817924a3
29. O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, et al. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(4):350-7. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3581
30. Abtahi SH, Kazerooni A, Brejis N, et al. Prevalence and characteristics of gastroesophageal reflux in children with otitis media in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2016;5:81. doi: 10.4103/2277-9175.182212
31. Boers SA, de Zeeuw M, Jansen R, et al. Characterization of the nasopharyngeal and middle ear microbiota in gastroesophageal reflux-prone versus gastroesophageal reflux non-prone children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(5):851-7. doi: 10.1007/s10096-017-3178-2
32. Huang YD, Tan JJ, Han XY, et al. Study on the correlation between adenoid hypertrophy and laryngopharyngeal reflux in children. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(12):899-904. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.12.005
33. Niu X, Wu ZH, Xiao XY, Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12540. doi: 10.1097/MD.00000000000012540
34. Keles B, Ozturk K, Arbag H, et al. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1103-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.02.019
35. Johnston J, Mahadevan M, Douglas RG. Incidence and factors associated with revision adenoidectomy: A retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;103:125-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.023
36. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):542-53. doi: 10.1177/0194599814549302
37. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-54. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889
38. Goldsmith AJ, Rosenfeld RM. Treatment of pediatric sinusitis. *Pediatr Clin N Am.* 2003;50(2):413-26. doi: 10.1016/s0031-3955(03)00027-0
39. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1294-9. doi: 10.1053/gast.2001.29545
40. Dewan K, Lieu J. A Clinical Trial of Proton Pump Inhibitors to Treat Children with Chronic Otitis Media with Effusion. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):245-9. doi: 10.5152/iao.2018.4286
41. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, et al. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(3):255-62. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70181-6
42. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):585-91. doi: 10.20524/aog.2017.0187
43. Gaffney J, Matou-Nasri S, Grau-Olivares M, Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst.* 2010; 6(3):437-43. doi: 10.1039/b910552m
44. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions.* 1994;43(1-2):44-7. doi: 10.1007/BF02005763
45. Nolan A, Baillie C, Badminton J, et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:461-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00433.x
46. Kim Y, Kessler SP, Obery DR, et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol.* 2017;62:28-39. doi: 10.1016/j.matbio.2016.11.001
47. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology.* 2011;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0
48. Du Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1451-63. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x
49. Bonfils S, Dubrasquet M, Lamblin A. The inhibition of peptic proteolysis by various polysaccharides. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1960;5:71-4
50. Galzigna L, Previeroletti MA. Action of sodium chondroitin sulfate on the enzymatic activity of pepsin. *Gazz Med Ital.* 1965;124:65-7
51. Практические рекомендации всемирной гастроэнтерологической организации Дисфагия. Глобальные практические рекомендации и Каскады. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>. Ссылка активна на 29.03.2021 [Practical recommendations of the world gastroenterological organization Dysphagia. Global Best Practices and Cascades. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf>. Accessed: 29.03.2021 (In Russ.)].
52. Lenzi G, Rapino P, Ferri S. On the behavior of gastric hydrochloric and peptic activity after administration of sodium chondroitin sulfate. *Minerva Med.* 1963;54:3421-4
53. Ramya Devi D, Sandhya P, Vedha Hari BN. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res.* 2013;5:159-65
54. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res.* 2006; 23(12):2709-28. doi: 10.1007/s11095-006-9104-4
55. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009;9:219-25
56. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:3272-8
57. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, Esoxx Study Group Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:631-42. doi: 10.1111/apt.13914

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления

Т.Д. Солнцева[✉], О.А. Сивакова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Артериальное давление (АД) – важный физиологический показатель. В обзоре описаны различные методы измерения АД, их преимущества и недостатки. Кроме того, представлена историческая справка об основных этапах становления клинической сфигмоманометрии, которая в настоящее время является актуальным методом измерения АД. Также описаны появление и развитие приборов суточного мониторинга АД и современные тенденции неинвазивного измерения.

Ключевые слова: артериальное давление, техника измерения артериального давления, сфигмоманометрия, артериальная гипертензия, манжета

Для цитирования: Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 526–531. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200690

HISTORY OF MEDICINE

From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods

Tatiana D. Solnceva[✉], Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The arterial pressure is an important physiological indicator. The review describes the different techniques of measurement of arterial pressure, their advantages and limitations. Moreover, it also represents a historical reference about the main stage of the development of clinical sphygmomanometry that nowadays is a relevant method for measuring arterial pressure. The emergence and the development of devices for daily monitoring of arterial pressure and modern techniques for non-invasive arterial pressure measurement are described too.

Keywords: arterial pressure, technique of measurement of arterial pressure, sphygmomanometry, arterial hypertension, arterial pressure cuff

For citation: Solnceva TD, Sivakova OA, Chazova IE. From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 526–531. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200690

Введение

Здоровье человека во многом зависит от такого параметра, как артериальное давление (АД), показатели которого могут изменяться при различных заболеваниях. По данным Всемирной организации здравоохранения, артериальная гипертензия является одной из причин нарушения в работе сердечно-сосудистой системы [1]. Знания об АД собирались достаточно долго, их компетенция зависела от эволюции методов измерения. Сегодня обычное клиническое измерение с помощью манометра и стетоскопа над артерией – манипуляция относительно новая, ее история насчитывает всего 115 лет.

Пульс

Следует отметить, что исторически выделяют четыре метода измерения АД:

- пальпация сначала без применения, а затем с использованием манометра;
- прямое измерение;

- способ регистрации колебаний;
- аускультативный метод [2].

Искусство простой пальпации периферических артерий, несомненно, существовало столько же, сколько и искусство медицины. Известно, что в древней китайской и индийской аюрведической медицине качество пульса человека, ощущаемое при осторожной пальпации опытным врачом, стало неким определением для сердечно-сосудистой системы. То, что называлось «твердый пульс», возможно, соответствовало бы современному термину «артериальная гипертензия» [3].

Открытие кругов кровообращения

Отправной точкой в изучении АД стало исследование английского анатома и физиолога Уильяма Гарвея. В 1628 г. в научном труде «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» он описал большой и малый круг кровообращения, доказал, что сердце является центральным органом кровообращения, определил направление

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Солнцева Татьяна Дмитриевна – клин. ординатор отд. гипертензии. Тел: +7(929)595-49-87; e-mail: tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна – к.м.н., зав. отд-нием артериальной гипертензии. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

[✉]Tatiana D. Solnceva. E-mail: tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

движения крови по сосудам и предназначение клапанного аппарата, а также объяснил истинное значение систолы и диастолы [4].

Эксперименты деревенского священника

Однако первое измерение АД выполнено священником Стивеном Гейлсом практически спустя 100 лет после фундаментального исследования Гарвея. Гейлса заинтересовал феномен пульсирующей крови из поврежденной артерии. В эссе он описал свои эксперименты, один из которых звучит так: «В декабре 1733 г. я приказал связать живую лошадь возрастом 14 лет. У нее был свищ в холке. Сама она была не очень худощавая. Пунктировал левую грудную артерию примерно в 3 дюймах от ее живота и вставил в нее медную трубку диаметром отверстия 1/6 дюйма. Закрепил стеклянную трубку почти такого же диаметра, она была 9 футов в длину. Затем развязал лигатуру артерии, и кровь поднялась в трубке на 8 футов и 3 дюйма перпендикулярно уровню левого желудочка сердца. Достигнув максимальной высоты, она поднималась после каждого сокращения на 2, 3 или 4 дюйма» [5]. В настоящее время данный метод широко используется в модифицированной форме в физиологических исследованиях.

Первый ртутный манометр

Впервые точное измерение АД продемонстрировано в 1828 г., когда физик Пуазейль представил ртутный манометр [6]. Прибор работал на основе ртути. Посредством канюли он вводился в артерию экспериментального животного диаметром до 2 мм и был подсоединен к U-образной трубке, заполненной карбонатом калия. Таким образом, Пуазейль смог доказать, что АД поддерживается в более мелких артериях. Многие исследователи считают небольшой размер преимуществом манометра Пуазейля, а использование карбоната калия в качестве антикоагулянта позволило проводить эксперименты, более продолжительные по времени [2].

Изобретение кимографа. Появление неинвазивной техники

Известно, что изобретение Пуазейля легло в основу кимографа, разработанного профессором сравнительной анатомии Карлом Людвигом в 1847 г. В статье «Вклад в изучение дыхательных движений на течение крови в аорте» он описал графический метод записи клинических данных, который, по мнению многих авторов, в дальнейшем имел колоссальное влияние на экспериментальную физиологию и медицину второй половины XIX в. Людвиг описал модификации оборудования Пуазейля следующим образом: «Канюли и ртутный манометр остались прежними, поплавков с прикрепленной к нему ручкой для письма был расположен таким образом, чтобы была возможность писать на вращающемся барабане» [7].

На основе дизайна кимографа создали аналогичные инструменты, регистрирующие другие показатели. Так, профессор медицины Карл фон Фирордт из Тюбингена разработал сфигмограф, фиксирующий пульс. Он подчеркнул возможность использования непрямого неинвазивного метода измерения давления. Фирордт применил свою теорию на практике, предпринимая попытки измерить давление, которое было необходимо для прекращения пульсации на лучевой артерии, путем прикрепленного груза к рычагу сфигмометра. Однако особого успеха он не добился из-за громоздкой конструкции аппарата (рис. 1) [5].

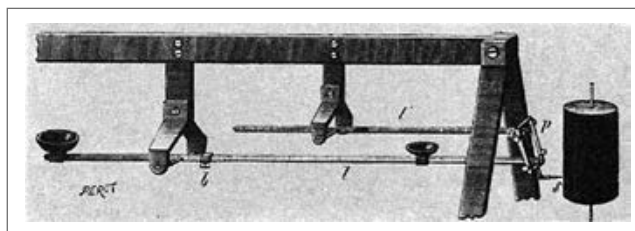


Рис. 1. Сфигмограф Фирордта.

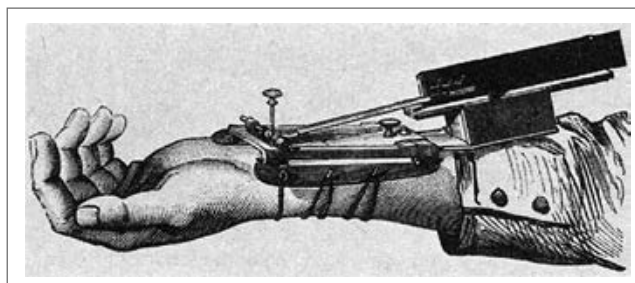


Рис. 2. Сфигмограф Маре.

Брим (1930 г.) отмечает, что «...устройство Фирордта было предложено Хериссоном во Франции 20 лет назад. Однако у устройства Хериссона не было кимографической насадки; и, не сумев стать признанным инструментом, он не распространил концепцию новой клинической процедуры» [2].

Сфигмограф Фирордта значительно усовершенствовал Этьен-Жюль Маре в 1860 г. Считается, что Маре не только улучшил технику графической записи пульса, но и повысил точность определения АД у пациентов. Тем не менее устройство все же было слишком сложным и громоздким для повседневного использования большинством врачей. Маре применил принцип противодействия Фирордта для преодоления АД, однако в его аппарате рука была заключена в стеклянную камеру, наполненную водой, которая подключалась как к сфигмографу, так и к кимографу, который регистрировал пульсации артерий в руке (рис. 2) [5].

Первое измерение АД у человека

Следует отметить, что первая действительно точная оценка АД человека сделана хирургом Февром в 1856 г. Он подсоединил артерию к ртутному манометру во время операции и таким образом смог получить прямые показания. Февр обнаружил, что кровяное давление в бедренной артерии составляет 120 мм, а давление в плечевой артерии – от 115 до 120 мм [5]. Роль этих прямых измерений очень важна, поскольку с их помощью установили диапазоны нормального АД. Однако этот метод оказался неприменим для рутинных измерений, поскольку очевидно, что ни один метод, предполагающий прямое соединение между канюлей и артерией, не мог иметь широкого распространения.

Развитие неинвазивных методик

Наибольший интерес вызывает работа Самуэля Зигфрида фон Баша, представленная в 1876 г. Важный вклад фон Баша заключался в отказе от прямой регистрации кровяного давления с помощью столба жидкости. Он ввел два новых принципа: первый – давление на конечность мешком с жидкостью и второй – соединение ртутного манометра с

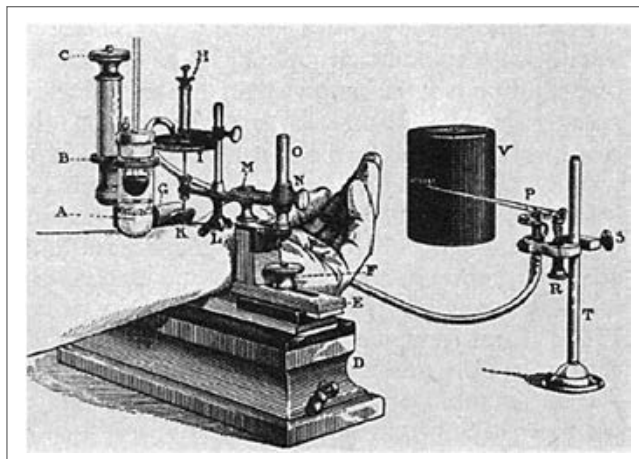


Рис. 3. Сфигмоманометр фон Баша.

мешком, что позволяло регистрировать давление, необходимое для пережатия артерии [2]. В сфигмоманометре не было громоздких приспособлений Маре, поэтому достоинство этого прибора заключалось в его простоте. Именно аппарат фон Баша использовали при проведении первых исследований гемодинамической патологии. Стало известно, что у пациентов, страдающих атеросклерозом, наблюдается заметное повышение систолического давления, а у больных с лихорадкой регистрируется пониженное [5].

Внедрение сфигмоманометра в клиническую медицину было оценено некоторыми врачами как ценное подспорье в диагностике, но в «British Medical Journal» придерживались мнения, что из-за сфигмоманометра «...мы ослабляем наши чувства и остроту зрения». Несмотря на нарекания, французский кардиолог Пьер Потен внес свой вклад в то, чтобы сделать сфигмоманометр более пригодным для клинического использования, когда в 1889 г. заменил воду воздухом для сжатия. Устройство Потена состояло из груши, которая использовалась для сжатия артерии. После надувания с помощью второй груши давление регистрировали переносным манометром-анероидом [8].

Ошибочно рассматривать эволюцию клинической сфигмоманометрии как серию переходов с одного прибора на другой. Со времен Людвиг стиль измерения АД постепенно улучшался, утверждались новые методы, заменявшие предыдущие [5].

Современная техника: идеи итальянского доктора

В 1896 г. С. Рива-Роччи сообщил о методе, на котором, как утверждают многие исследователи, основана современная техника. Его работа опубликована в «Gazetta Medical di Torino» в двух статьях, обе под заголовком «Un nuovo sfigmomanometro». Рива-Роччи описал свою новую концепцию так: «Сфигмоманометр, основанный аналогично на принципе, установленном еще Фирордтом, и усовершенствованный, в свою очередь, Маре и фон Башем» [9]. Главными преимуществами своего устройства Рива-Роччи считал простоту применения, точность и безопасность для пациента. С целью доказать, что его прибор действительно измеряет АД, Рива-Роччи провел ряд экспериментальных наблюдений: одну серию с искусственной циркуляцией внутри резиновых трубок, другую – с рукой трупа и третью – с животными. Сфигмоманометрия проводилась на одной из больших ветвей аорты – плечевой артерии [5]. Метод основан на круговой



Рис. 4. Сфигмоманометр Потена.

компрессии конечности. Резиновый мешок охватывает руку и надувается резиновой грушей, при этом давление от браслета регистрируется манометром. Давление увеличивают до тех пор, пока лучевая артерия перестает пальпироваться. Когда давление медленно сбрасывается и уровень ртути в манометре падает, показание, при котором снова появляется пульс, принимается за систолическое АД (САД) [2]. Однако в методе Рива-Роччи был один главный недостаток: он использовал узкую манжету, шириной всего 5 см. Это приводило к образованию острого угла между верхним и нижним краями манжеты и кожей, что приводило к неточным показаниям. Ошибку обнаружил и исправил Фридрих фон Реклингхаузен в 1901 г. Немецкий патологоанатом заменил узкую повязку на более широкую, шириной около 12 см [5]. Основным методом проверки наличия или отсутствия пульсовой волны при измерении с помощью резинового мешка являлась пальпация пульса. Однако это не показывало точно уровень диастолического давления и, следовательно, среднее и пульсовое давление. Кроме того, чтобы оценить появление или отсутствие пульсовой волны, необходимо было обладать определенными навыками исследователя.

В последующее десятилетие клиническая сфигмоманометрия стала областью растущего интереса, а также необходимостью для изучения здоровья и болезней человека.

«Русский метод»

Непревзойденным открытием в области измерения АД считается исследование Николая Сергеевича Короткова [6]. Оказывая помощь раненым на Русско-японской войне, он искал пути лечения посттравматических аневризм и, прослушивая артерии, обнаружил внутрисосудистые шумы, связанные с особенностями кровотока [10].

Исследование Н.С. Короткова представили на заседании членов Императорской Военно-медицинской академии 8 ноября 1905 г. в Санкт-Петербурге в виде краткой статьи объемом в 207 слов под названием «О методах исследования артериального давления» [5].

Полностью суженная артерия в нормальных условиях не издает никаких звуков. Принимая во внимание этот факт, Н.С. Коротков предлагает звуковой метод измерения АД у человека. Рукав Рива-Роччи надевается на среднюю треть плеча, давление в этом рукаве быстро возрастает до тех пор, пока кровоток под этим рукавом полностью не прекратится. Поначалу никаких звуков нет. По мере того как ртуть в манометре достигает определенной высоты, появляются

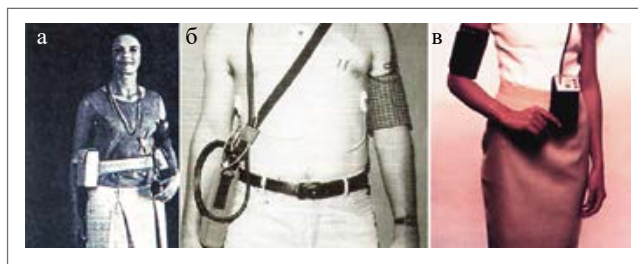


Рис. 5. Суточный монитор АД, используемый: а – в 1966 г.; б – 1988 г.; в – 2015 г.

первые короткие или слабые звуки, появление которых указывает на то, что часть пульсовой волны кровотока прошла под рукавом. Следовательно, показание манометра при появлении первого звука соответствует максимальному АД. При дальнейшем падении уровня ртути в манометре слышны шумы систолического давления, которые становятся звуками вторичными. Наконец, все звуки пропадают. Время исчезновения звуков свидетельствует о свободном прохождении или течении кровотока. В момент исчезновения звуков минимальное кровяное давление в артерии превышает давление в рукаве. Следовательно, показания манометра в это время соответствуют минимальному кровяному давлению [11]. По мнению многих ученых, метод дал возможность измерить не только САД, но и диастолическое АД, а также позволил судить о пульсовом давлении и гемодинамическом ударе [10]. Эксперименты, проведенные на животных, дали положительные результаты. Н.С. Коротков изначально использовал монофоническое устройство, которое являлось прямым потомком жезла Рене Лаэннека. Однако, когда приходилось контролировать давление в манжете Рива-Роччи, одновременно прислушиваясь к артериальным звукам, Н.С. Коротков обнаружил, что процедура довольно нескладная. Бинауральный стетоскоп был намного удобнее. После этого Н.С. Коротков выступил за его использование [12]. Выслушиваемые при пережатии артерии шумы и тоны получили название «коротковских», а в конце XX в., признавая незаурядный вклад российских врачей в диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, Всемирная организация здравоохранения предложила аускультативный метод измерения АД называть «русским методом» [10].

Важный вклад Н.С. Короткова в медицину – создание точного и простого метода определения АД [6]. Его техника выдержала испытание временем, так как использовалась более полувека без каких-либо изменений.

Первые мониторы для суточного измерения АД

С развитием методов измерения появлялись и суммировались данные об АД. Профессор Джузеппе Мансия считает, что однократное клиническое измерение АД по Н.С. Короткову является «...менее чем микроскопической частью от суточного профиля АД» [13].

Единственное в своем роде сообщение об изменениях АД во время сна и работы опубликовано Льюисом Хиллом (1898 г.). Динамические измерения АД находили все более широкое распространение при проведении научных исследований, но популяризации в медицинской практике не получали ввиду трудоемкости исследования и проблем, связанных с ночными измерениями АД [14].

Как показали исследования Герберта Каина (1960 г.), амбулаторный мониторинг давления имеет значительные

преимущества над клиническим измерением АД, так как дает возможность измерения АД во время повседневной деятельности пациентов [15].

В начале 1960-х годов создан полуавтоматический монитор АД Remler M2000. Анатолий Николаевич Рогоза находит, что это был монитор дневного АД, т.е. первый удачный прототип современных суточных мониторов давления. Так, для измерения АД пациент по сигналу таймера накачивал с помощью груши воздух в манжету, а прибор обеспечивал автоматический выпуск воздуха и регистрацию на магнитную ленту портативного регистратора кривой давления в манжете и сигнала закрепленного под ней микрофона [16]. Первое исследование, опубликованное в 1962 г. Алленом Хинманом, имело решающее значение для демонстрации оценки 24-часового АД без участия наблюдателя с использованием полуавтоматического метода. Он установил, что в течение дня АД повышается в стрессовых условиях и нормализуется в домашней спокойной обстановке [17].

В эти же годы в практику клинико-физиологических работ вошло и инвазивное суточное отслеживание АД. «Метод получил название "Oxford". Он предполагает непрерывную регистрацию АД через катетер, введенный в плечевую артерию. Миниатюрный инфузомат обеспечивает промывку катетера гепаринезированным солевым раствором. Сигнал датчика давления непрерывно записывается на магнитную ленту. Эта методика представляет наиболее точный способ измерения АД в амбулаторных условиях. А.Н. Рогоза отмечает, что с учетом потенциального риска развития осложнений (инфицирование, кровотечение, повреждение срединного нерва и др.), а также наличия стресс-фактора у пациента данный метод не находит массового применения в научной и клинической практике. Неинвазивные приборы с встроенными микрокомпрессорами (реже – газовыми баллончиками) и полностью автоматизированным процессом измерения появились в конце 60-х годов. Практически все они воспроизводили алгоритм измерения АД по методу Короткова» [10].

Использование автоматизированных мониторов неинвазивного монитора АД в клинических условиях и за их пределами значительно возросло с момента появления первого известного автоматизированного осциллометрического неинвазивного монитора АД – Dinamap 825 от компании Critikon в 1976 г. [18].

Популярность этих приборов вызвана отсутствием погрешностей с аускультацией, простотой в использовании, а также уверенностью в точности цифровых дисплеев.

Однако остается вопрос стандартизированного алгоритма для определения осциллометрического САД либо диастолического АД. У каждого производителя устройства есть собственный алгоритм определения АД, все они являются запатентованными и недоступны для независимого исследования [19].

О’Брайен и Аткинс описали функции независимой базы данных (www.dableducational.org), что внесло толику рациональности в эту область. Данные валидации передаются производителем в базу данных, которая в Turn сравнивает их результаты с требованиями трех валидирующих организаций. Если все рекомендации соблюдены, прибор заносится в таблицу одобренных устройств [20].

Прибор Dinamap успешно прошел верификацию при сопоставлении с данными катетеризации и стал прототипом для нового типа измерителей АД – осциллометрических, которые с 1980-х годов нашли применение и в портативных суточных мониторах АД [16]. С 1990-х годов приборы на основе осциллометрического метода составляли около 80%

от всех автоматических и полуавтоматических измерителей АД. Среди портативных суточных мониторов этот процент был снижен до 30%, при этом аускультативные методы представлены в 38% мониторов, а на комбинацию методов приходилось 24% приборов [18]. Помимо осциллометрического метода активно развивалась ультразвуковая методика, а также Пеназ (1973 г.) представил плетизмограф, основанный на обнаружении пульсации артерии в пальце.

С начала 1990-х годов началось широкое внедрение метода суточного мониторинга АД в медицинскую практику, как развитых стран, так и странах третьего мира. В России малотиражное производство приборов для суточного мониторинга АД начато в 1991 г. Они были разработаны в Всероссийском кардиологическом научном центре совместно с оборонным предприятием НПО «Импульс» и получили название «Аида» [16].

Тенденции в развитии суточного мониторинга АД

Сейчас осциллометрический метод широко используется в офисных, домашних и амбулаторных устройствах для измерения АД. По мнению Тошия Аракавы, неинвазивные мониторы АД имеют недостатки, например дискомфорт для пациента из-за болезненного накачивания манжеты или невозможность непрерывного, полунепрерывного мониторинга АД в связи с необходимостью раздувания и сдувания манжеты, что может повлиять на результаты [21]. Разработаны новые устройства с манжетами на запястье, которые, как предполагается, вызовут меньший дискомфорт и сжатие мышц, чем традиционные манжеты для верхней части руки [22].

В эпоху передовых цифровых информационных технологий в области здравоохранения подход к достижению цели смещается с традиционных методов на портативные устройства и технологии, которые позволяют часто измерять АД с минимальной нагрузкой на пациента [23].

По данным последних исследований отмечено, что разработка мониторов для измерения АД без манжеты растет пропорционально потребности в них (рис. 6) [21].

Созданы устройства для измерения АД, похожие на нижнее белье или футболки, а также встроенные датчики в руль управления автомобилем и водительское кресло [24].

В литературе значительное внимание помимо портативных устройств уделяется телемедицине. Один из примеров применения удаленного лечения гипертонии на практике произошел после Великого землетрясения в Восточной Японии, которое произошло 11 марта 2011 г. Сеть профилактики сердечно-сосудистых болезней использовала веб-систему в городе, разрушенном землетрясением и цунами. Это позволило достичь строгого контроля домашнего АД и минимизировать сезонные колебания в течение нескольких месяцев после катастрофы [25]. Таким образом, можно предположить, что данный подход может быть успешно применен для рутинного мониторинга АД.

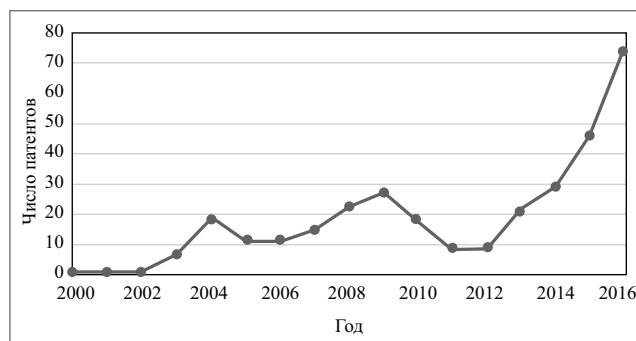


Рис. 6. Количество патентов на тонометры без манжеты.

Еще одна область с большим потенциалом — это использование информации, предоставляемой портативными устройствами в реальном времени, в сочетании с искусственным интеллектом. На основе данных 18 258 человек в сочетании с использованием методов нейронных сетей разработана высокоточная модель для прогнозирования развития гипертонии среди населения [26]. По мнению авторов, данный метод может быть использован для выявления лиц, подверженных риску развития гипертонии, а также для профилактики предотвращения развития гипертонии в будущем.

Очевидно, что портативные технологии измерения АД могут предоставить данные, которые учитываются при разработке стратегий снижения сердечно-сосудистого риска. Однако на данный момент все же необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, дает ли более частый и непрерывный мониторинг с использованием небольших портативных устройств прогностическую информацию, которая может быть использована для снижения частоты сердечно-сосудистых событий в клинической практике.

Заключение

Клиническое измерение АД является одним из общедоступных достижений в медицине. С помощью данного метода понимание о физиологии и течении гипертонической болезни стало более совершенным, сосредоточив внимание не только на морфологии, но и на нарушении функции. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что цифровое управление гипертонией и портативные технологии мониторинга АД — это путь будущего. Такие подходы позволяют снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонией или исключить их совсем.

Осознание важности АД и его исследования не было бы возможным без таких выдающихся новаторов, как С. Гейлс, С. Рива-Роччи, Н.С. Коротков и др.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АД — артериальное давление

САД — систолическое артериальное давление

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva,

World Health Organization, 2013. Available at: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/

2. Lewis WH. The evolution of clinical sphygmomanometry. *Bull N Y Acad Med.* 1941;17(11):871-81.
3. Saklayen MG, Deshpande NV. Timeline of History of Hypertension Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3(3). DOI: 10.3389/fcvm.2016.00003
4. Androustos G, Karamanou M. William Harvey (1578–1657): discoverer of Blood Circulation. *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53(1):6-9.
5. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med.* 1977;70(11):793-799.
6. Болезни сердца и сосудов. Под. ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992 [Diseases of the heart and blood vessels. Ed. EI Chazov. Moscow: Meditsina, 1992 (In Russ.)].
7. Ludwig C. Beiträge zur Kenntnis des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch J Anat Physiol: wiss Med.* 1847; p. 242-302.
8. Potain C. Du sphygmomanometre et de la mesure de la pression arterielle chez l'homme. *Arch. de physiol. norm et path.* 1889;1:556.
9. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medical di Torino.* 1896; 47: 1001.
10. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Медиа Медика, 2005 [A guide to arterial hypertension. Ed. EI Chazov, IE Chasova. Media Medika, 2005 (In Russ.)].
11. Коротков Н.С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. *Известия императорской Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга.* 1905;4(11):365-7 [Korotkov NS. K voprosu o metodakh issledovaniya krovyanogo davleniya. *Izv. imperatorskoi Voenno-meditsinskoi akademii Sankt-Peterburga.* 1905;4(11):365-7 (In Russ.)].
12. Попов С.Е. Петербургский доктор Н.С. Коротков – основоположник новой эпохи в развитии мировой медицины. *Артериальная гипертензия.* 2005;2(11):71-4 [Popov CE. Petersburg doctor N.S. Korotkov is the founder of a new era in the development of world medicine. *Arterial'naya gipertenziya.* 2005;2(11):71-4 (In Russ.)].
13. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens.* 1989;2:505-45. doi: 10.1093/ajh.2.2.505
14. Hill L, Barnard S. A simple and accurate form of sphygmometer or arterial pressure gauge contrived for clinical use. *Br Med J.* 1897;2:904. doi: 10.1136/bmj.2.1918.904
15. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in hypertensive patients. *Circulation.* 1964;30:882-92. doi: 10.1161/01.cir.30.6.882
16. Порога А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности лечения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2008;1:2-4 [Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV. Modern non-invasive methods of measuring blood pressure for the diagnosis of arterial hypertension and assessment of the effectiveness of treatment. *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2008;1:2-4 (In Russ.)].
17. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder: accuracy and preliminary use in evaluating intra-daily variations in pressure. *Am Heart J.* 1962;63:663-8. doi: 10.1016/0002-8703(62)90011-x
18. Kim-Gau NG. Survey of Automated Noninvasive Blood Pressure Monitors. *J Clin Eng.* 1994;19(6):452-63. doi: 10.1097/00004669-199411000-00014
19. Montfrans V. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Press Monit.* 2001;6:287-90. doi: 10.1097/00126097-200112000-00004
20. O'Brien E, Atkins N. State-of-the-market from the dableducational. *Blood Press Monit.* 2007;12:377-9. doi: 10.1097/MBP.0b013e328244de94
21. Arakawa T. Recent Research and Developing Trends of Wearable Sensors for Detecting Blood Pressure. *Sensors.* 2018;18:2772. DOI: 10.3390/s18092772
22. Kuwabara M. Validation of a wrist-type home nocturnal blood pressure monitor in the sitting and supine position according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-9601T. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(6):970-8. doi: 10.1111/jch.13864
23. Kario K. Management of Hypertension in the Digital Era: Small Wearable Monitoring Devices for Remote Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2020;76(3):640-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742.
24. Kawai N, Ogasawara T, Nakashima H. Development of functional textile "Hitoe": Wearable electrodes for monitoring human vital signals. *IEICE Communications Society Magazine.* 2017;11:17-23. doi: 10.1587/bplus.11.17
25. Nishizawa M, Hoshida S, Okawara Y. Strict blood pressure control achieved using an ICT-based home blood pressure monitoring system in a catastrophically damaged area after a disaster. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;1:26-9. DOI: 10.1111/jch.12864
26. Kanegae H, Suzuki K, Ito T. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2020; 22: 445-450. DOI:10.1111/jch.13759

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020



OMNIDOCTOR.RU

Уважаемые читатели!

Сообщаем, что при написании статьи «Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2», которая опубликована в журнале «Терапевтический архив», том 92, №9, 2020 г., была допущена ошибка.

Страница 117, 2-я колонка, 2-й абз. Фраза: «Экспериментальные исследования показывают, что лираглутид, агПП-1, увеличивает экспрессию АПФ-2 в легких при СД 1-го типа, вызывая гипертрофию правого желудочка [70]» неверна. Следует читать: «Экспериментальные исследования показывают, что лираглутид, агПП-1, увеличивает экспрессию АПФ-2 в легких при СД 1-го типа, что может способствовать инфицированию и репликации SARS-CoV-2, при этом не вызывает гипертрофию правого желудочка [70]».

Редакция журнала «Терапевтический архив»

Памяти профессора Вячеслава Васильевича Чернина

30 марта 2021 г. после тяжелой болезни ушел из жизни профессор кафедры факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета, много лет заведовавший кафедрой, заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Васильевич Чернин.

Вячеслав Васильевич родился в 1935 г. в г. Коканде Узбекской ССР в семье служащих. После окончания в 1959 г. Саратовского медицинского института он обучался в клинической ординатуре и аспирантуре при кафедре госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского медицинского института, где им были подготовлены кандидатская и позднее докторская диссертация.

Сразу после защиты докторской диссертации «Вопросы патогенеза, саногенеза и фазы рецидива язвенной болезни» в 1969 г. Вячеслав Васильевич прошел по конкурсу на заведование кафедрой факультетской терапии Оренбургского государственного медицинского института. Основной и наиболее плодотворный период научной деятельности В.В. Чернина связан с Тверью (в прошлом – г. Калинин), где он с 1976 по 2012 г. руководил кафедрой факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета и до последних дней жизни продолжал активно трудиться в качестве профессора. Он оставался убежденным сторонником обучения молодых врачей непосредственно у постели больного с клиническими разборами и мастер-классами. Блестящий диагност и терапевт с колоссальным опытом, прекрасный лектор, мастер профессиональной полемики – таким запомнился Вячеслав Васильевич многим поколениям студентов Тверского медицинского университета.

Темой многолетних исследований Вячеслава Васильевича, начиная с первых студенческих опытов в научном кружке под руководством профессора Л.С. Шварца, стала язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, закономерности развития и течения которой изучались им в клинике и эксперименте. Он сформулировал концепцию трех фаз рецидива язвенной болезни, предложил их диагностические критерии и принципы выбора максимально индивидуализированной терапии, показал патогенетическую связь характера осложнений с фазами рецидива заболевания. Открытие этиологической роли *Helicobacter pylori* в развитии патологических состояний желудка и двенадцатиперстной кишки побудило его к системному исследованию мукозной микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта, что позволило обнаружить расстройства микробных биоценозов слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны. В.В. Черниным и его учениками предложены пути коррекции и стабилизации дисбиоза назначением антибактериальных, антифунгальных и пробиотических препаратов, в том числе методами трансэндоскопической санации зоны язвенного дефекта.

С именем В.В. Чернина связано развитие таких направлений теории и практики гастроэнтерологии, как микрососудистые изменения и тромбогеморрагический синдром в патогенезе и саногенезе заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны, симбионтное пищеварение человека в норме и при патологических состояниях. Последние годы Вячеслав Васильевич занимался обобщением и систематизацией данных по взаимодействию общих и локальных механизмов



развития воспалительных и эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны.

Вячеслав Васильевич Чернин – заслуженный врач Российской Федерации, кавалер ордена Гиппократ, присуждаемого за верность профессии и долгу. Он удостоен званий «Отличник здравоохранения СССР», «Почетный работник науки и образования Тверской области», «Почетный профессор Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова», активным членом диссертационного совета при котором он являлся многие годы. Вячеслав Васильевич Чернин награжден юбилейной медалью Российского научного медицинского общества терапевтов за заслуги в сфере медицины и здравоохранения, много лет был вице-президентом Научного общества гастроэнтерологов России, руководителем научной школы «Внутренние болезни» Тверского государственного медицинского университета, членом редакционных советов журналов «Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Верхневолжский медицинский журнал».

В.В. Чернин – автор 12 монографий, свыше 500 научных публикаций, включая руководства для врачей, учебные и учебно-методические пособия. Под его научным руководством выполнено 6 докторских и 22 кандидатских диссертаций.

Вся жизнь и многолетний труд Вячеслава Васильевича – пример становления и формирования многогранного ученого в лучших традициях отечественной науки и профессиональной этики. Его всегда отличала широта научного кругозора, позволяющая ему осмысливать современные тенденции развития медицины с общенаучных позиций.

Редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Терапевтический архив» будут помнить Вячеслава Васильевича Чернина как высокообразованного ученого, талантливого врача и педагога, очень много сделавшего для развития медицинской науки и отечественного здравоохранения.

Редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Терапевтический архив»